



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

DEIVISON SOUTO DINÍZIO

**METFORMINA COMO FATOR PROTETOR INDEPENDENTE PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

ARACAJU

2018

DEIVISON SOUTO DINÍZIO

**METFORMINA COMO FATOR PROTETOR INDEPENDENTE PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Joselina Luzia Menezes
Oliveira

ARACAJU

2018

DEIVISON SOUTO DINÍZIO

**METFORMINA COMO FATOR PROTETOR INDEPENDENTE PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: Deivison Souto Dinizio

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Joselina Luzia Menezes Oliveira

DEIVISON SOUTO DINÍZIO

**METFORMINA COMO FATOR PROTETOR INDEPENDENTE PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, por ter iluminado todo o meu caminho, que mesmo não tendo sido fácil, foi necessário para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus pais por sempre estarem ao meu lado e por terem se esforçado tanto para me proporcionar o melhor ambiente e situação, para que eu pudesse realizar meu sonho.

À todas os preceptores e professores que de algum modo, transmitiram o seu conhecimento. Em especial, a Renato Amorim, por ter me ensinado muito mais do que ser apenas mais um Médico, mas uma pessoa que cuida e zela pela vida de seres humanos, uma pessoa ética.

Agradecido a minha orientadora Dra Joselina Luzia pela paciência e comprometimento com a vida acadêmica.

Aos meus amigos, por sempre acreditarem em mim e por estarem presentes quando necessário.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão desta etapa.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes diabéticos e não diabéticos avaliados para DAC.....	48
Tabela 2 - Ocorrência de DAC, frequência de DM e uso de Metformina na população em estudo.....	49
Tabela 3 - Metformina como fator protetor para DAC crônica em pacientes diabéticos e não diabéticos.....	49
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes diabéticos e não diabéticos avaliados com cineangiocoronariografia.....	50
Tabela 5 - Metformina como fator protetor para redução luminal de 30-50% na cineangiocoronariografia em pacientes diabéticos e não diabéticos.....	51
Tabela 6 - Metformina como fator protetor para redução luminal significativa na cineangiocoronariografia em pacientes diabéticos e não diabéticos.....	51

LISTA DE SIGLAS

ABC Cardiol	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
AMP	Monofosfato de adenosina
AMPK	Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
Ang II	Angiotensina II
AT1R	Receptores tipo I de angiotensina II
ATP	Trifosfato de adenosina
AVC	Acidente vascular cerebral
AVE	Acidente vascular encefálico
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
DAC	Doença arterial coronária
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
DRP1	Proteína relacionada a dopamina
ECG	Eletrocardiograma
ECOLAB	Laboratório de ecocardiografia
EEF	Ecocardiograma sob estresse físico
eNOS	Enzima endotelial oxido nítrico sintase
FID	Federação Internacional de Diabetes
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAP	Inibidor de ativador de plasminogênio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IEMVE	Índice de escore de motilidade de ventrículo esquerdo
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MCP	Proteína quimiotática dos macrófagos
ON	Oxido nítrico
PKB	Proteína quinase B
RC	Razão de chance
SM	Síndrome Metabólica

SPSS	Statistical package for social sciences
TE	Teste ergométrico
TGF	Fator de transformação de crescimento
TNF	Fator de necrose tumoral
TTGO	Teste de tolerância a glicose oral
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.....	11
2.1.1. CONCEITO	11
2.1.2. EPIDEMIOLOGIA E CUSTOS	12
2.1.3. FATORES DE RISCO	12
2.2. DIABETES MELLITUS.....	13
2.2.1. CONCEITO	13
2.2.2. EPIDEMIOLOGIA	14
2.2.3. FATORES DE RISCO	15
2.2.4. DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR	15
2.3. MECANISMOS ATEROGÊNICOS DO DIABETES.....	17
2.3.1. HIPERGLICEMIA.....	17
2.3.2. RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERINSULINEMIA	18
2.4. MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS CARDIOPROTETORES DA METFORMINA	18
2.5. METFORMINA E ATEROSCLEROSE	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
3. NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	30
4. ARTIGO ORIGINAL.....	37
RESUMO.....	38
ABSTRACT.....	39
INTRODUÇÃO.....	40
MÉTODOS	40
RESULTADOS	44
DISCUSSÃO.....	45
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	47
CONCLUSÃO	47
TABELAS.....	48
POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE	52
FONTES DE FINANCIAMENTO	52
VINCULAÇÃO ACADÊMICA	52

REFERÊNCIAS	53
ANEXO 1	57
ANEXO 2	58

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) estão entre aquelas que mais causam mortes no mundo, afetando tanto países desenvolvidos quanto os em desenvolvimento, dentre eles o Brasil (BERTOLAMI M.; BERTOLAMI A., 2006). No Brasil, segundo a Síntese de Indicadores Sociais de 2002, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as DCVs se destacam como a principal causa de mortes no país (28,8% para homens e 36,9% para mulheres), em todas as regiões e estados. A doença arterial coronariana (DAC) representa um importante problema de saúde pública e, apesar das abordagens para a redução das DCVs (BERTOLAMI M.; BERTOLAMI A., 2006), a DAC continua sendo a principal causa de mortalidade no mundo industrializado (Emerging Risk Factors Collaboration *et al.*, 2010)(BENJAMIN *et al.*, 2018; RASSI, 2004).

Dentre os fatores de risco modificáveis para DAC está o Diabetes Mellitus (DM), que atualmente tem afetado mais de 170 milhões de pessoas no mundo, e os números continuam crescendo (MACKAY; MENSAH, 2004). O diabetes é mais prevalente nos países desenvolvidos, mas a modernização e as mudanças no estilo de vida provavelmente resultarão em uma futura epidemia de diabetes nos países em desenvolvimento (MACKAY; MENSAH, 2004). A importância da atenção ao DM já é demonstrado em alguns estudos como o de Framingham, que chama a atenção para o fato de que o DM dobra o risco de doença cardiovascular (DCV) em homens e triplica em mulheres (KANNEL; MCGEE, 1979). Outros estudos corroboram essa informação, mostrando que indivíduos diabéticos apresentam o dobro do risco de morrer por causa cardiovascular quando comparados à população geral (SELVIN *et al.*, 2004); quando sofrem evento coronariano, têm maior risco de morte que aqueles sem a doença (SMITH; MARCUS; SEROKMAN, 1984). A presença de DM também eleva em 3 vezes a mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) (STAMLER *et al.*, 1993).

Dentre os exames que fazem a avaliação cardiovascular com o intuito de identificar de forma precoce a DAC, destaca-se a Ecocardiografia sob Estresse Físico (EEF). Atualmente, metodologia estabelecida como uma ferramenta de diagnóstico e prognóstico cruciais na avaliação dos pacientes com doença cardíaca isquêmica (GIBBONS *et al.*, 2002).

Em decorrência do crescimento da população idosa e do aumento da expectativa de vida, as doenças do aparelho circulatório continuarão a liderar de forma expressiva as estatísticas de letalidade (MURRAY; LOPEZ, 1997; SOARES *et al.*, 2013), entretanto devido

ao melhor entendimento da fisiopatologia da doença e eventos coronarianos, associada a utilização de fármacos que foram embasados por evidências científicas sólidas, já é possível perceber que houve uma modificação significativa da evolução e prognóstico da doença arterial coronariana (JABBOUR et al., 2004; YUSUF, 2002).

No DM, a aterosclerose está relacionada de forma mais direta com a hiperinsulinemia do que com a hiperglicemia. A resistência insulínica associa-se com disfunção endotelial, sendo verificada uma importante melhora na função vasomotora tanto com uso de metformina (MATHER; VERMA; ANDERSON, 2001) quanto com tiazolidinedionas (QUIÑONES et al., 2004) em pacientes resistentes à insulina, entretanto a metformina foi a medicação que trouxe os melhores resultados no que se refere à prevenção de DCV. Um estudo mostrou que o grupo de tratamento intensivo com metformina apresentou uma redução de risco de 42% nas mortes relacionadas ao DM e de 36% na mortalidade por todas as causas (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998). Comparando metformina com sulfoniluréia ou insulina dentro do grupo de tratamento intensivo, ela mostrou-se mais eficaz na redução da mortalidade por todas as causas e por AVC, além de diminuir o risco de aumento de peso e hipoglicemias (GAEDE et al., 2003).

Nos últimos anos, tem havido um crescente corpo de evidências sugerindo que a metformina também pode ter um importante papel terapêutico na síndrome metabólica (SM) (GRUNDY et al., 2005) e pode exercer um efeito cardioprotetor, especialmente na doença cardíaca isquêmica e na insuficiência cardíaca (MESSAOUDI; RONGEN; RIKSEN, 2013; WONG et al., 2012), ou seja, enfatizando não apenas o tratamento da SM, como também a prevenção de DCVs e no manejo do paciente resistente à insulina que já enfrentou um evento cardiovascular, ressaltando sua ação cardioprotetora direta. Portanto, este trabalho visa avaliar se o uso de metformina é um fator protetor para a doença arterial coronariana, droga que pode impactar tanto no controle glicêmico, como também na proteção cardiovascular direta e indireta no portador de DM, na busca de reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida destes pacientes com risco para a doença cardiovascular aterosclerótica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

2.1.1. CONCEITO

A doença arterial coronariana (DAC) caracteriza-se pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias, resultando em uma redução na chegada de nutrientes e oxigênio ao coração. A insuficiência está diretamente relacionada ao grau de obstrução do fluxo sanguíneo pelas placas ateroscleróticas (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010).

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA E CUSTOS

Devido à alta prevalência de doenças cardiovasculares, o país investe boa parte dos recursos destinados à saúde com as DCVs, o que as torna um importante problema de saúde pública, fato este comprovado por um registro de novembro de 2009 que mostrou 91.970 internações hospitalares por doenças do aparelho circulatório no Brasil, com custo global de mais de 165 milhões de reais para os cofres públicos (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Por isso, estudos têm mostrado que a cada 10% de redução da taxa de mortalidade causada por DAC e acidente vascular encefálico (AVE) pode-se obter uma economia estimada em 25 bilhões por ano para os países subdesenvolvidos como o Brasil; essa redução nos gastos está relacionada aos medicamentos, internações e procedimentos de alta complexidade (LIM et al., 2007; SMITH et al., 2012)

2.1.3. FATORES DE RISCO

Atualmente sugere-se que mais de 75% dos casos de mortes por doença cardiovascular esteja associado a fatores de risco já conhecidos. Os principais fatores de risco devem atender a três critérios, sendo eles: alta prevalência em muitas populações, um impacto independente e significativo no risco de doença coronariana e seu tratamento e controle resultam em risco reduzido. Mais de 300 fatores de risco foram associados a doença coronariana e acidente vascular cerebral, alguns desses riscos são modificáveis na medida em que podem ser prevenidos, tratados e controlados, dentre estes, pode-se enfatizar o diabetes mellitus (DM), obesidade, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, dietas não saudáveis e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (MACKAY; MENSAH, 2004).

Associado a esses fatores pode-se ainda encontrar fatores de risco não modificáveis como a idade avançada, história familiar, gênero masculino e etnia; Incluem-se ainda os fenômenos inflamatórios, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, hiper-homocisteinemia,

resistência à insulina, fatores genéticos, e alguns autores já apontam para condições socioeconômicas como importantes fatores de risco (MACKAY; MENSAH, 2004; SOARES et al., 2013).

2.2. DIABETES MELLITUS

2.2.1. CONCEITO

O DM é uma patologia que consiste em um distúrbio metabólico que se caracteriza por uma hiperglicemia persistente, que tem como fisiopatologia a deficiência na produção de insulina ou na ação desse hormônio, que pode gerar complicações a longo prazo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). As complicações crônicas podem ser micro e macrovasculares, estando associadas ao aumento da morbidade, redução na qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

A classificação do DM tem sido realizada com base na etiologia (SKYLER et al., 2017). O DM tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, caracterizada principalmente por uma deficiência completa na produção de insulina, cuja causa é a destruição completa das células β pancreáticas (CHIANG et al., 2014; INSEL et al., 2015). Este tipo de DM é diagnosticado com mais frequência em crianças e adolescentes, mas pode-se encontrar casos em adultos jovens, sem distinção por sexo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Já o DM tipo 2 (DM2), que corresponde à maioria dos casos, tem uma etiologia complexa e multifatorial, que relaciona fatores genéticos e ambientais (SKYLER et al., 2017). O DM2 tem um caráter poligênico ainda não completamente esclarecido, cujos fatores ambientais contribuem para a ocorrência da doença, sendo os hábitos alimentares e o sedentarismo os principais fatores de risco, que também aumentam a ocorrência de obesidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

No DM2, a fisiopatologia do desenvolvimento e manutenção da hiperglicemia é explicada por vários fatores como hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática (DE FRONZO, 2004, 2009). A doença normalmente é assintomática ou oligossintomática, sendo o diagnóstico realizado normalmente por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações crônicas decorrentes da patologia. Quando sintomáticos, os pacientes

geralmente apresentam sintomas de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento (NEWTON; RASKIN, 2004).

Existem ainda outras formas de DM que são menos comuns, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico. Podem ser incluídos o DM gestacional, defeitos genéticos na função da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos, infecções, formas incomuns de DM autoimune, outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (RUY LYRA et al., 2016).

O diagnóstico definitivo de DM leva em consideração os sintomas de hiperglicemia quando presentes, associado a exames laboratoriais como teste de tolerância a glicose oral (TTGO), glicemia de jejum, hemoglobina glicada, que devem ser repetidos para realização de confirmação, caso o paciente seja assintomático. De acordo com o valor encontrado em cada um desses exames, poderá ser classificado como normal, pré diabetes ou diabetes; os valores para glicemia de jejum são <100 (normal), 100 a 126 (pré-diabetes) e $>$ ou $=$ a 126 mg/dl (diabetes); para TTGO tem-se < 140 (normal), 140 a 199 (pré-diabetes) e ≥ 200 (diabetes); e para hemoglobina glicada $< 5,7$ (normal), 5,7 a 6,4 (pré-diabetes) e $\geq 6,5$ (diabetes) (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

2.2.2. EPIDEMIOLOGIA

O Diabetes Mellitus (DM) ainda é um importante problema de saúde para todos os países, sejam eles desenvolvidos ou não, cuja incidência tem aumentado, sendo estimado em 2017 pela Federação Internacional de Diabetes (FID) que 8,8% da população mundial com idades de 20 a 79 anos vivia com diabetes. Espera-se que em 2045, se as tendências atuais persistirem, mais de 628 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença, dessa tendência, cerca de 75% dos casos são de países subdesenvolvidos, nos quais o número de casos tende a aumentar nas próximas décadas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

A prevalência de DM no Brasil avaliando a população no final da década de 80 estimou em cerca de 7,6% da doença na população adulta (MALERBI; FRANCO, 1992), mas trabalhos mais recentes como os de Moraes et al (2006) e Schmidt et al (2014) mostraram percentuais de 15% e 20% respectivamente, e neste último, aproximadamente metade dos casos ainda não tinham diagnóstico prévio. A FID estimou em 2017 que cerca de 12,5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos possuem diabetes, sendo o 4º país com o

maior número de pessoas com a doença, estimativa essa que aumentará para 20,3 milhões até 2045. Proporcionalmente ao número de casos, os gastos com saúde pública para o tratamento de pacientes com DM tendem a aumentar, o que vai gerar um maior impacto no sistema de saúde. Em 2017, o gasto sanitário total investido nos pacientes diabéticos com idade de 20 a 79 anos girou em torno de 24 bilhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

O DM além de ter uma alta prevalência, pode permanecer não detectado por vários anos, devido a uma combinação de diversos fatores. Dentre eles, o baixo desempenho da saúde pública, pouco conhecimento sobre o DM entre a população geral e os próprios profissionais de saúde, início insidioso dos sintomas e progressão da doença. Apesar de método diagnóstico relativamente simples e de baixo custo, cerca de 46% dos casos de diabetes em adultos não são diagnosticados, sendo que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estão nos países em desenvolvimento (BEAGLEY et al., 2014).

2.2.3. FATORES DE RISCO

Em relação ao DM1, já se sabe que há uma influência genética, ou seja, ter um parente próximo com a doença aumenta a chance consideravelmente de se tê-la também, mas ainda não existem pesquisas conclusivas para os fatores de risco relacionados a esse tipo de diabetes (DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Ainda segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017), os fatores de risco para DM2 que já estão mais bem estabelecidos são história familiar da doença, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DM gestacionais e presença de outras doenças como dislipidemia e hipertensão arterial. Outros tipos de DM, como a gestacional apresentarão fatores de risco específicos à alteração relacionada, como idade materna avançada, sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, entre outros fatores ligados a gestante.

2.2.4. DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR

A associação entre DM e risco de doença cardiovascular está claramente definida, o impacto da doença já foi comprovado em uma publicação de Haffner et al(1998) que mostrou que a presença da doença conferia risco de evento coronariano isquêmico similar entre os indivíduos diabéticos em relação aos não diabéticos sabidamente coronariopatas, diante da

verificação da mesma incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) em 7 anos de 20%, tanto nos indivíduos sem DM tipo 2 com IAM prévio, como nos pacientes com DM tipo 2 que nunca tiveram evento cardiovascular maior, sendo atribuído ao DM 2 o termo de equivalente anginoso. O importante estudo de Framingham que é utilizado para estratificação de risco cardiovascular no mundo, já chamava a atenção de que o DM dobra o risco de doenças cardiovasculares em homens e triplica nas mulheres (KANNEL; MCGEE, 1979). Além disso, gera maior risco de morte em caso de evento cardiovascular coronariano (SMITH; MARCUS; SEROKMAN, 1984) e eleva em 3 vezes a mortalidade por AVC (STAMLER et al., 1993), evidenciando que a doença aterosclerótica constitui uma importante causa de morte nessa população, principalmente por acometimento de territórios coronariano, cerebral e de membros inferiores, gerando redução tanto na expectativa quanto na qualidade de vida.

Posteriormente, uma metanálise demonstrou haver grande heterogeneidade no risco coronariano em pacientes com DM2, indicando a existência de subgrupos de pacientes de menor risco, que norteou a necessidade de estratificar o risco cardiovascular de pacientes com diabetes mellitus (DM), para com isso evitar o subtratamento de pacientes de maior risco ou o tratamento exacerbado de pacientes de menor risco (BULUGAHAPITIYA et al., 2009).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Diabetes de 2017, a estratificação de risco deve ocorrer de acordo com a idade, presença de fatores de risco tradicionais, marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência ou não de eventos cardiovasculares, logo os pacientes são agrupados em quatro grupos, sendo eles baixo, intermediário, alto e muito alto, de acordo com as taxas de incidência de doença coronariana em 10 anos, que correspondem a < 10%, 10 a 20%, 20 a 30% e > 30%, respectivamente. Foram incluídos como risco baixo ou intermediário aqueles pacientes que não apresentam nenhum dos fatores de estratificação, sendo único fator utilizado a idade. Logo, homens e mulheres com menos de 38 e 46 anos, respectivamente, são considerados de baixo risco cardiovascular. Já quando possuem idades entre 38 e 49 anos e entre 46 e 56 anos são enquadrados em risco intermediário. Os pacientes são considerados de alto risco quando possuem idade superior a 48 anos para homens e 56 anos para mulheres. Ou ainda, independente da idade, na presença de aterosclerose subclínica ou qualquer um dos fatores de estratificação, que são: diabetes mellitus com duração superior a 10 anos; história familiar prematura de doença cardiovascular; presença de síndrome metabólica; hipertensão arterial sistêmica (HAS) tratada ou não tratada; tabagismo atual; taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min; albuminúria > 30 mg/g; neuropatia autonômica cardiovascular; retinopatia diabética. Risco muito alto foi conferido aos pacientes,

independente da idade, que já apresentavam doença aterosclerótica clínica (BERTOLUCI et al., 2017).

2.3. MECANISMOS ATEROGÊNICOS DO DIABETES

A aterosclerose é doença inflamatório-proliferativa que progride por manutenção contínua desses mecanismos e de modo abrupto, por complicação trombótica de lesão preexistente. Trata-se de um processo dinâmico autoperpetuante, cujas síndromes clínicas são resultantes de complicações focais de doença disseminada e sistêmica. Suas causas são multifatoriais e seus mecanismos já foram atribuídos, inclusive, ao envelhecimento. Embora a etiologia permaneça incerta, as evidências indicam que o evento fundamental para o início das lesões é o acúmulo de lipoproteínas derivadas do plasma na íntima arterial, que desencadeia reações celulares específicas, das quais a disfunção endotelial e o estado inflamatório são os componentes principais (ROSS, 1999). A presença da doença está associada a fatores de risco e dentre estes destaca-se o diabetes mellitus (BIERMAN, 1992).

2.3.1. HIPERGLICEMIA

A fisiopatologia da aterosclerose no DM está relacionada à exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica (BECKMAN; CREAGER; LIBBY, 2002). Entre os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a hiperglicemia resulta numa aceleração da aterotrombogênese, estão a redução na produção de óxido nítrico (ON), visto que a hiperglicemia bloqueia a ativação da enzima endotelial oxido nítrico sintase (eNOS) e reduz a biodisponibilidade tetrahydrobiopterina, o que reduzirá a produção do óxido nítrico, que é uma substância que além de ter ação vasodilatadora, apresenta propriedade anti-aterogênica, através da redução da proliferação de células musculares lisas, que por sua vez pode gerar um desequilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (DAVIGNON; GANZ, 2004; RIOUFOL et al., 2002). Além disso, ocorre a glicação de lipoproteínas, prolongando a meia-vida da lipoproteína de baixa densidade (LDL), facilitando sua oxidação e aumentando seu poder de agressão ao endotélio, além da formação de outros produtos finais de glicação, que promovem a disfunção endotelial generalizada (LAAKSO, 1999).

2.3.2. RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERINSULINEMIA

A resistência insulínica tem uma maior relação com a aterosclerose, quando comparada com a hiperglicemia, pois o mecanismo pelo qual a resistência insulínica resulta em aceleração da aterosclerose associa-se a uma disfunção endotelial. Pode-se encontrar a pró-insulina elevada, que por sua vez aumenta a síntese de inibidor do ativador de plasminogênio (IAP), prejudicando a fibrinólise (NORDT; SCHNEIDER; SOBEL, 1994). Já a hiperinsulinemia ainda é controversa, visto que não se sabe se seria apenas um marcador da resistência insulínica ou um fator causal da aterosclerose (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007). Dentre os mecanismos fisiopatológicos da insulina em altas concentrações sanguíneas, tem-se um aumento da atividade mitogênica de células musculares lisas e indução de acúmulo intracelular de ésteres de colesterol, com dificuldade de saída de lipoproteínas de baixa densidade (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007).

2.4. MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS CARDIOPROTETORES DA METFORMINA

A metformina é um dos principais agentes hipoglicemiantes orais, usados como primeira linha de tratamento de pacientes portadores de DM2 (QASEEM et al., 2012). Essa droga age através da redução de glicose no plasma, com redução da resistência insulínica no fígado e células musculares esqueléticas, ou seja, suprime a neoglicogênese hepática, aumenta a sensibilidade à insulina, aumenta a utilização de glicose periférica e tem efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico (NATALI; FERRANNINI, 2006).

A metformina é estudada pelos seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovasculares e também cardiovasculares diretos. Alguns estudos mostram que a metformina induz a inibição específica do complexo 1 da cadeia respiratória mitocondrial (EL-MIR et al., 2000; OWEN; DORAN; HALESTRAP, 2000), sendo hipotetizado que a metformina ativa a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), inibindo o complexo 1 da cadeia respiratória mitocondrial, resultando em uma queda na concentração intracelular de trifosfato de adenosina (ATP) e um aumento na proporção de monofosfato de adenosina (AMP) para ATP, que por sua vez, ativa a AMPK levando ao aumento da captação de glicose no músculo esquelético, estimula a oxidação de ácidos graxos livres e inibe a produção de glicose pelos hepatócitos (BOYLE; SALT; MCKAY, 2010).

Além de seu efeito redutor de glicose, a metformina tem chamado atenção por seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovascular e, desde então, estudos têm surgido no intuito de estabelecer essa ligação. Sabe-se que os pacientes diabéticos têm perfil lipídico aterogênico, com redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevação particular da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (GINSBERG, 2006), sendo que a metformina parece melhorar o perfil lipídico por diminuir os triglicerídeos, colesterol total e LDL, mantendo ou aumentando o HDL (GIUGLIANO et al., 1993; HOLLENBECK et al., 1991), cujo efeito se torna maior, pois ao diminuir os níveis de glicose, também reduz o estresse oxidativo e a oxidação lipídica (TESSIER et al., 1999).

Dentre os fatores de risco, o aumento de peso corporal está associado a um risco aumentado de doença cardiovascular (KANNEL et al., 1961). A metformina atua reduzindo o peso corporal, devido ao aumento da utilização e à má absorção de carboidratos no trato gastrointestinal (BAILEY; TURNER, 1996). Outro efeito benéfico sugerido da metformina é sua capacidade hipotensora (PETERSEN; DIBONA, 1996), porém os dados ainda não são inteiramente consistentes, com alguns estudos que não produziram resultados ratificantes. Um estudo randomizado recente que incluiu pacientes hipertensos obesos sem DM2 tratados com metformina não demonstrou melhora significativa nos níveis pressóricos (HE et al., 2012; NAGI; YUDKIN, 1993).

A agregação plaquetária também desempenha papel importante na fisiopatologia do infarto do miocárdio; a metformina mostrou reverter a hiperagregação, mas o efeito foi mais pronunciado em modelos experimentais em animais do que em humanos (TREMOLI et al., 1982). Outro fator de risco para eventos tromboembólicos arteriais cardiovasculares é o nível elevado de fibrinogênio (KAKAFIKA; LIBEROPOULOS; MIKHAILIDIS, 2007) e sabe-se que em pacientes com resistência à insulina, a fibrinólise é reduzida, o que parece correlacionar-se com o aumento dos níveis de IAP, e a metformina parece reduzir os níveis de IAP em pacientes com e sem diabetes, reduzindo assim o risco de desenvolver placas ateroscleróticas (ANFOSSO et al., 1993; VAGUE et al., 1987).

Dentre as características precoces da aterogênese, há a disfunção endotelial, que promove o comprometimento do relaxamento dependente do endotélio e da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. Foi visto que o uso da metformina aumenta disponibilidade de ON, que por sua vez melhora a vasodilatação do endotélio (AGARWAL et al., 2010). Além disso, a metformina produz uma inibição seletiva do estresse oxidativo e da inflamação direta e indiretamente. Um trabalho de Jadhav *et al.* (2010) mostrou que após 8 semanas de tratamento com metformina 500 mg, houve melhora da microcirculação da pele,

função endotelial e diminuição da isquemia miocárdica em mulheres não diabéticas com angina microvascular (teste de esforço positivo e coronárias normais). Portanto, vários são os efeitos da metformina que agem sobre os fatores de risco cardiovasculares, que poderiam retardar o processo de aterosclerose e diminuir mortalidade e incidência dos eventos cardiovasculares.

No DM, está bem estabelecido que a resistência à insulina é central em sua fisiopatologia, estando associada a um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e oxidativo que aumenta o risco de DCV, com suas complicações microvasculares e macrovasculares, ou seja, esse estado disfuncional metabólico está associado a deterioração da estrutura e função cardíacas, que juntamente com outros mecanismos neuro-humorais e celulares levam a alterações como fibrose miocárdica, hipertrofia ventricular e alterações na função sistólica e diastólica. A metformina previne o remodelamento cardíaco e a progressão para insuficiência cardíaca por vários mecanismos como demonstrado pela inibição da fibrose cardíaca em camundongos com sobrecarga de pressão e a síntese de colágeno em fibroblastos cardíacos, bloqueando a via de sinalização fator de transformação de crescimento β 1-Smad3 (TGF- β 1-Smad3) independentemente da ativação da AMPK (XIAO et al., 2010). Por outro lado, a metformina atenuou a hipertrofia ventricular no modelo de sobrecarga de pressão em ratos, via ativação da AMPK, uma sinalização envolvendo a enzima endotelial óxido nítrico sintase (eNOS) (ZHANG et al., 2011), logo pode ser visto que os efeitos benéficos cardíacos da metformina parecem depender de várias vias de sinalização, sugerindo que a terapia a longo prazo com essa droga pode exercer uma ação cardioprotetora. Até o momento, não há nenhum dado a respeito da ação da metformina em relação ao remodelamento cardíaco em humanos, exceto um estudo em andamento, que tem o objetivo de investigar a eficácia da droga na regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com DAC e resistência a insulina (MOHAN et al., 2015).

Estudos em animais forneceram evidências consistentes de que a metformina pode limitar a lesão de reperfusão por isquemia miocárdica e o tamanho do infarto. A terapia com metformina também parece atenuar a remodelação cardíaca pós-infarto. A metformina exerce seu efeito protetor contra lesão de isquemia/reperfusão através de vários mecanismos; sua administração está associada à ativação das fosfatidilinositol-3-quinase e proteína quinase B (PKB), quinases pertencentes à via de reperfusão (BHAMRA et al., 2008). Este caminho impede a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial, que é um mecanismo essencial de lesão de isquemia/reperfusão durante a reperfusão precoce (HAUSENLOY; YELLON, 2003). Além disso, a ativação da AMPK, a estimulação simultânea da atividade da

eNOS e do receptor de adenosina também podem contribuir para o efeito cardioprotetor da metformina (CALVERT et al., 2008).

2.5. METFORMINA E ATEROSCLEROSE

Alguns estudos sugerem que a metformina tem atuação sobre a doença arterial coronariana, não apenas por agir em fatores de risco, mas também devido a efeitos anti-ateroscleróticos através de diversos mecanismos de ação. Em um estudo experimental com camundongos, a metformina foi testada e evidenciou-se que reduz significativamente a senescência vascular e a aterosclerose induzida por dieta hiperlipídica e pela angiotensina II (AngII), através da regulação negativa dos receptores tipo I da angiotensina II (AT1R) ou pela atenuação dos mesmos, quando estimulados por uma dieta hiperlipídica (FOROUZANDEH et al., 2014), efeitos estes importantes, visto que evidências sugerem que a ligação da AngII com a AT1R está envolvida na progressão de doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, hipertensão, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca e que a própria senescência promove a aterosclerose (ICHIKI et al., 2012; KUNIEDA et al., 2006; STEGBAUER; COFFMAN, 2011).

Outro mecanismo através do qual a metformina inibe o desenvolvimento da aterosclerose no diabetes é a redução da expressão de proteína relacionada à dinamina (Drp1) e a fissão mitocondrial mediada por Drp1 em células endoteliais diabéticas por meio de um modo dependente de AMPK. A supressão da fissão mitocondrial promove então uma inibição do estresse oxidativo endotelial, melhora da função endotelial e redução de lesões ateroscleróticas (WANG et al., 2017).

Evidências substanciais sugerem ainda que os macrófagos estejam presentes abundantemente em todos os estágios do processo da doença aterosclerótica, ou seja, a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica imunomediada da parede dos vasos arteriais, caracterizada pelo espessamento da íntima principalmente devido ao recrutamento de monócitos para o espaço subendotelial (HANSSON; LIBBY, 2006). Essas células promovem um ambiente inflamatório com diversos mediadores inflamatórios que produzem de forma contínua citocinas pró-inflamatórias que aumentam a migração de outras células inflamatórias, logo a restrição desse recrutamento poderia atenuar o risco de aterosclerose (HANSSON; LIBBY, 2006; LI; GLASS, 2002; MOORE; TABAS, 2011). Um estudo de Vasamsetti (2015), mostrou que a metformina, um fármaco antidiabético que é amplamente utilizado e devido a suas propriedades como ativador de AMPK, inibe eficazmente a

diferenciação de monócitos para macrófagos induzida por acetato de miribato de forbol. Além disso, a metformina também provoca efeitos anti-inflamatórios potentes inibindo os níveis de interleucina-1b (IL-1b), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína quimiotática dos macrófagos 1 (MCP-1) in vitro e in vivo, enfatizando assim o seu aparente efeito benéfico no contexto da aterogênese. Portanto, abordagens voltadas para prevenir a migração e diferenciação dos monócitos, constituem uma estratégia importante para o tratamento da aterosclerose e conseqüentemente da doença arterial coronariana.

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado para comparar o efeito entre a metformina e a glipizida em relação a eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos que eram portadores de DAC. Foi verificado que o grupo estava em uso de metformina, apresentou maiores níveis de triglicerídeos e níveis de glicose e hemoglobina glicada iguais entre os dois grupos de tratamento, no entanto usavam menos estatinas do que o grupo da glipizida. Observou-se que após anos de acompanhamento, o grupo de metformina apresentou menos eventos cardiovasculares. Achados que fortaleceram ainda mais os efeitos benéficos a longo prazo da metformina, que podem estar associados as propriedades antiateroscleróticas além da redução da glicose (HONG et al., 2013).

Ensaio clínico demonstraram que a metformina reduz as complicações cardiovasculares, incluindo a aterosclerose e infarto do miocárdio, em pacientes com diabetes. Um estudo relatou que a administração de metformina reduziu significativamente a progressão da espessura íntima-média da carótida em pacientes com DM2 (MATSUMOTO et al., 2004), sendo confirmado no trabalho de Zhang et al (2009) o efeito antiaterosclerótico da metformina em 140 paciente com DM2 na China.

A metformina é hoje vista como uma droga bem tolerada, amplamente disponível e barata para o manejo de doenças como síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, dentre elas a DAC, que representam problemas de saúde globais com proporções epidêmicas. No entanto, devido escassez na literatura de ensaios clínicos randomizados destinados à avaliação da ação da metformina em relação a DAC, em indivíduos diabéticos ou não, bem como os resultados neutros, têm dificultado o alargamento dos alvos terapêuticos da metformina. Para isso será preciso refinar nosso conhecimento da ação pleiotrópica da metformina, incluindo seus efeitos a curto e longo prazo, que necessitará de pesquisa básica e clínica que possa estender as indicações terapêuticas dessa droga amplamente disponível, em um esforço global para prevenir e tratar as DCVs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, Neera et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 722–730, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 41, n. Supplement 1, p. S1-131, 2018.

ANFOSSO, F. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2. Metformin inhibits the stimulating effect of insulin. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 91, n. 5, p. 2185–2193, 1993.

BAILEY, C. J.; TURNER, R. C. Metformin. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 334, n. 9, p. 574–579, 1996.

BEAGLEY, Jessica et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 150–160, 2014.

BECKMAN, Joshua A.; CREAGER, Mark A.; LIBBY, Peter. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **JAMA**, [s. l.], v. 287, n. 19, p. 2570–2581, 2002.

BENJAMIN, Emelia J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, [s. l.], v. 137, n. 12, p. e67–e492, 2018.

BERTOLAMI M., Marcelo Chiara de; BERTOLAMI A., Adriana. Epidemiologia das dislipidemias. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 24–30, 2006.

BERTOLUCI, Marcello Casaccia et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 9, p. 53, 2017.

BHAMRA, Gurpreet S. et al. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. **Basic Research in Cardiology**, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 274–284, 2008.

BIERMAN, E. L. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. **Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 647–656, 1992.

BOYLE, J. G.; SALT, I. P.; MCKAY, G. A. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 1097–1106, 2010.

BULUGAHAPITIYA, U. et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 142–148, 2009.

CALVERT, John W. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. **Diabetes**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 696–705, 2008.

CHIANG, Jane L. et al. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 2034–2054, 2014.

DAVIGNON, Jean; GANZ, Peter. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, [s. l.], v. 109, n. 23 Suppl 1, p. III27-32, 2004.

DEFRONZO, Ralph A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Medical Clinics of North America**, Type 2 Diabetes Mellitus. [s. l.], v. 88, n. 4, Type 2 Diabetes Mellitus, p. 787–835, 2004.

DEFRONZO, Ralph A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 773–795, 2009.

EL-MIR, M. Y. et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 275, n. 1, p. 223–228, 2000.

FOROUZANDEH, Farshad et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e001202, 2014.

GAEDE, Peter et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 348, n. 5, p. 383–393, 2003.

GIBBONS, Raymond J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1531–1540, 2002.

GINSBERG, Henry N. REVIEW: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 383–392, 2006.

GIUGLIANO, D. et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 1387–1390, 1993.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil: Tratado de medicina interna**. 23. ed. São Paulo: Elsevier, 2010.

GRUNDY, Scott M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, [s. l.], v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005.

HAFFNER, S. M. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 339, n. 4, p. 229–234, 1998.

HANSSON, Göran K.; LIBBY, Peter. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 508–519, 2006.

HAUSENLOY, Derek J.; YELLON, Derek M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 339–341, 2003.

HE, Hongbo et al. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Hypertension**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 1430–1439, 2012.

HOLLENBECK, C. B. et al. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. **Diabete & Metabolisme**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 483–489, 1991.

HONG, Jie et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2013.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [homepage na Internet]. Síntese de indicadores sociais 2002 [Citado 2006 abril 10]. Síntese de Indicadores Sociais confirma as desigualdades da sociedade brasileira. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

ICHIKI, Toshihiro et al. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced senescence of vascular smooth muscle cells. **Regulatory Peptides**, [s. l.], v. 177, n. 1–3, p. 35–39, 2012.

INSEL, Richard A. et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 38, n. 10, p. 1964–1974, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 8^a ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.>

JABBOUR, Samer et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 93, n. 3, p. 294–299, 2004.

JADHAV, Sachin et al. Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women With Angina and Normal Coronary Arteries: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 956–963, 2006.

KAKAFIKA, A. I.; LIBEROPOULOS, E. N.; MIKHAILIDIS, D. P. Fibrinogen: a predictor of vascular disease. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 13, n. 16, p. 1647–1659, 2007.

KANNEL, W. B. et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 55, p. 33–50, 1961.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. **Circulation**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 8–13, 1979.

KUNIEDA, Takeshige et al. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway. **Circulation**, [s. l.], v. 114, n. 9, p. 953–960, 2006.

LAAKSO, M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 937–942, 1999.

LI, Andrew C.; GLASS, Christopher K. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. 1235–1242, 2002.

LIM, Stephen S. et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 370, n. 9604, p. 2054–2062, 2007.

MACKAY, Judith; MENSAH, George. **The atlas of heart disease and stroke**. 1^a ed. Geneva: World Health Organization, 2004.

MALERBI, Domingos A.; FRANCO, Laercio J. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Aged 30–69 yr. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1509–1516, 1992.

MATHER, Kieren J.; VERMA, Subodh; ANDERSON, Todd J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 1344–1350, 2001.

MATSUMOTO, Kazunari et al. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 225–228, 2004.

MESSAOUDI, Saloua El; RONGEN, Gerard A.; RIKSEN, Niels P. Metformin Therapy in Diabetes: The Role of Cardioprotection. **Current Atherosclerosis Reports**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 314, 2013.

MOHAN, Mohapradeep et al. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. **Cardiovascular Therapeutics**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 1–8, 2015.

MOORE, Kathryn J.; TABAS, Ira. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. **Cell**, [s. l.], v. 145, n. 3, p. 341–355, 2011.

MORAES, Suzana Alves De et al. Diabetes mellitus prevalence and associated factors in

adults in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, 2006: OBEDIARP Project. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 929–941, 2010.

MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 349, n. 9064, p. 1498–1504, 1997.

NAGI, D. K.; YUDKIN, J. S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 621–629, 1993.

NATALI, A.; FERRANNINI, E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. **Diabetologia**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 434–441, 2006.

NEWTON, Christopher A.; RASKIN, Philip. Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical and Biochemical Differences. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 164, n. 17, p. 1925–1931, 2004.

NORDT, T. K.; SCHNEIDER, D. J.; SOBEL, B. E. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. **Circulation**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 321–330, 1994.

OWEN, M. R.; DORAN, E.; HALESTRAP, A. P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. **Biochemical Journal**, [s. l.], v. 348, n. Pt 3, p. 607–614, 2000.

PETERSEN, J. S.; DIBONA, G. F. Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, [s. l.], v. 27, n. 3 Pt 2, p. 619–625, 1996.

QASEEM, Amir et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 156, n. 3, p. 218–231, 2012.

QUIÑONES, Manuel J. et al. Coronary Vasomotor Abnormalities in Insulin-Resistant Individuals. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 140, n. 9, p. 700, 2004.

RASSI, Anis. Otimização do tratamento medicamentoso na doença arterial coronariana: tarefa para o subespecialista? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 187–188, 2004.

RIOUFOL, G. et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. **Circulation**, [s. l.], v. 106, n. 7, p. 804–808, 2002.

ROSS, Russell. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 340, n. 2, p. 115–126, 1999.

RUY LYRA et al. **Endocrinologia clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Lucio Vilar, 2016.

SCHMIDT, Maria Inês et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 123, 2014.

SELVIN, Elizabeth et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 141, n. 6, p. 421–431, 2004.

SIQUEIRA, Antonela F. A.; ALMEIDA-PITITTO, Bianca De; FERREIRA, Sandra R. G. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 257–267, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad. Farmacêutica, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. [s. l.], v. 95, n. 1, VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, p. 51, 2010.

SKYLER, Jay S. et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 241–255, 2017.

SMITH, Jay W.; MARCUS, Frank I.; SEROKMAN, Ruth. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 54, n. 7, p. 718–721, 1984.

SMITH, Sidney C. et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 60, n. 22, p. 2343–2348, 2012.

SOARES, Gabriel Porto et al. Evolução de indicadores socioeconômicos e da mortalidade cardiovascular em três estados do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 147–156, 2013.

STAMLER, Jeremiah et al. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 434–444, 1993.

STEGBAUER, Johannes; COFFMAN, Thomas M. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 84–88, 2011.

TESSIER, D. et al. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 897–903, 1999.

TREMOLI, Elena et al. Metformin reduces platelet hypersensitivity in hypercholesterolemic rabbits. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 53–60, 1982.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **The Lancet**, [s. l.], v. 352, n. 9131, p. 854–865, 1998.

VAGUE, P. et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 326–328, 1987.

VASAMSETTI, Sathish Babu et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. **Diabetes**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 2028–2041, 2015.

WANG, Qilong et al. Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. **Diabetes**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 193–205, 2017.

WONG, Aaron K. F. et al. Insulin Sensitization Therapy and the Heart: Focus on Metformin and Thiazolidinediones. **Heart Failure Clinics**, Glucolipotoxicity and the Heart. [s. l.], v. 8, n. 4, Glucolipotoxicity and the Heart, p. 539–550, 2012.

XIAO, Han et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. **Cardiovascular Research**, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 504–513, 2010.

YUSUF, Salim. Two decades of progress in preventing vascular disease. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 360, n. 9326, p. 2–3, 2002.

ZHANG, X. Y. et al. [Primary preventive effect of metformin upon atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus]. **Zhonghua yi xue za zhi**, [s. l.], v. 89, n. 30, p. 2134–2137, 2009.

ZHANG, Cheng-Xi et al. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 55–62, 2011.

3. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (ABC Cardiol)

INFORMAÇÕES GERAIS

É uma revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que publica artigos sobre temas cardiovasculares, após análise por seu Conselho Editorial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia é uma publicação mensal, catalogada no *Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA*. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores. Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito.

Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas.

TIPOS DE ARTIGOS

Artigo Original

A revista ABC Cardiol aceita todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental. Os ensaios clínicos devem seguir recomendações específicas. Observação: Análises sistemáticas e metanálises são consideradas como artigo original, e não revisões.

Revisão

Os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Observação: Análises sistemáticas e metanálises são consideradas como artigo original, e não revisões.

Diretriz

Serão publicadas as diretrizes brasileiras, que abordarão o conteúdo desta na íntegra.

Ponto de Vista

Apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que serão a base do parecer a ser emitido.

Relato de Caso

Casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas.

Comunicação Breve

Experiências originais cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos.

Editorial

Assuntos ou artigos abordados criticamente por especialista da área. Todos os editoriais da revista ABC Cardiol são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

Minieditorial

Também realizado mediante convite, trata-se de artigo voltado para comentários de artigos publicados com conteúdo científico e opinião de especialista na área.

Carta ao Editor

Correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista ABC Cardiol e avaliadas para publicação dois meses antes. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Imagem Cardiovascular

Imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares e ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento.

Correlações Anátomo-Clínica

Apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

Correlações Clínico-Imagenológica

Apresentação de um caso de cardiopatia, salientando a importância dos elementos de imagem e/ou clínicos para a consequente correlação com outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

Idioma

A ABC Cardiol é uma publicação bilingue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será **cancelado**. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível.

Ordenação

Os textos devem ser editados em processador de texto (exemplo: Word da Microsoft®, Google Docs®, Writer®).

FORMATO GERAL DO ARTIGO ORIGINAL

Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva em português, contendo no máximo 150 caracteres, contando com os espaços.
- Deve conter o título completo em inglês.
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.
- Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

Resumo

- Resumo de até 250 palavras.
- Estruturado em cinco seções: Fundamento (racional para o estudo); Objetivos; Métodos (breve descrição da metodologia empregada); Resultados (apenas os principais e mais significativos); Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).
- Solicita-se não citar referências no resumo.
- Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância estatística devidamente comprovada, por exemplo: “a medida aumentou, diminuiu” etc.).

Corpo do artigo

- Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Com número máximo de palavras em 5000, sendo que a contabilidade descrita leva em consideração: Título, título resumido, palavras-chaves, resumo, texto, referências e legendas de figuras.

1. Introdução:

Sugerimos não ultrapassar 350 palavras.

Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê.

No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.

2. Métodos:

Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações.

Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram os termo de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.

Descreva os métodos estatísticos utilizados para obtenção dos resultados e justifique.

3. Resultados:

Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras.

Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.

4. Discussão

Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

5. Conclusões

Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados.

Agradecimentos

- Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.
- Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.
- Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

Figuras e Tabelas

- O número de tabelas e figuras máximo sugerido é de 8.
- Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar. Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.
- Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar

montagens de imagens. As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.

- Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

Referências bibliográficas

- A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).
- As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.
- Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
- Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
- As referências devem ser alinhadas à esquerda.
- Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.
- As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.
- Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão apresentar registro ISBN (International Standard Book Number).
- Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
- O número máximo de referências sugerido para o artigo original é de 40.
- Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

4. ARTIGO ORIGINAL

USO DA METFORMINA COMO FATOR PROTETOR INDEPENDENTE PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

METFORMIN AS AN INDEPENDENT PROTECTIVE FACTOR FOR CORONARY ARTERY DISEASE

Deivison Souto Dinízio¹, Joselina Luzia Menezes Oliveira^{1,2}, Enaldo Vieira Melo¹

Universidade Federal de Sergipe (UFS)¹; Hospital São Lucas², Aracaju, SE - Brasil

Correspondência para:

Deivison Souto Dinízio

Av. Ministro Geraldo Barreto Sobral, 2021

49026-010 – Aracaju, SE, Brasil

deivison_dinizio@hotmail.com

(79) 99985-5909

Título abreviado: Metformina como protetora para DAC.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Metformina. Doença arterial coronariana.

Número de palavras: 4.794

Tipo de artigo: artigo original.

RESUMO

Fundamento: A Doença Arterial Coronariana (DAC) tem como um dos fatores de risco o Diabetes Mellitus (DM). A metformina tem sido estudada pelos seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovasculares e também diretamente no coração, com estudos sobre sua ação sobre a aterosclerose.

Objetivo: Avaliar o uso da metformina como fator de proteção para a DAC.

Métodos: Estudo observacional, transversal e analítico com 11551 pacientes com DAC suspeita e/ou estabelecida submetidos à EEF (ecocardiografia sob estresse físico). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou não de DM. Foram classificados como portadores de DAC crônica pacientes que possuíam evidência de DAC previamente estabelecida.

Resultados: O grupo de diabéticos apresentou maior idade ($60,9 \pm 9,3$ anos vs $56,8 \pm 11,5$, $p < 0,0001$). A frequência de DAC crônica, DM e uso de metformina no estudo foi de 13,9%, 12,5% e 4,8% respectivamente. Quanto à avaliação da ocorrência de DAC e redução luminal em cineangiocoronariografia, observou-se uma redução na ocorrência de DAC e lesão nos pacientes diabéticos e não diabéticos, quando estavam em uso de metformina.

Conclusão: Em pacientes portadores de DAC crônica ou com redução luminal em cineangiocoronariografia, o uso da metformina reduziu a ocorrência dessa condição entre pacientes diabéticos ou não, sugerindo que a metformina atua como fator protetor para ocorrência DAC crônica e redução luminal .

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Diabetes Mellitus; Metformina.

ABSTRACT

Background: Coronary Artery Disease (CAD) has Diabetes Mellitus (DM) as one of its risk factors. Metformin has been studied for its effects on cardiovascular risk factors and also directly in the heart, with studies on its action on atherosclerosis.

Objective: To evaluate the use of metformin as a protection factor for CAD.

Methods: Observational, cross-sectional and analytical study with 11551 patients with suspected and / or established CAD undergoing PSE (physical stress echocardiography). Patients were divided into two groups according to the presence or absence of DM. Patients who had previously established evidence of CAD were classified as having chronic CAD.

Results: The group of diabetics had higher age (60.9 ± 9.3 years vs 56.8 ± 11.5 , $p < 0.0001$). The frequency of chronic CAD, DM and use of metformin in the study was 13.9%, 12.5% and 4.8%, respectively. Regarding the evaluation of the occurrence of CAD and luminal reduction in coronary cineangiography, there was a reduction in the occurrence of CAD and injury in diabetic and non-diabetic patients when they were using metformin.

Conclusion: In patients with chronic CAD or with luminal reduction in coronary cineangiography, the use of metformin reduced the occurrence of this condition among diabetic patients or not, suggesting metformin acts as a protective factor for the occurrence of chronic CAD and luminal reduction.

Keywords: Coronary Artery Disease; Diabetes Mellitus; Metformin.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) estão entre aquelas que mais causam mortes no mundo, afetando tanto países desenvolvidos quanto os em desenvolvimento, dentre eles o Brasil.¹ A doença arterial coronariana (DAC) representa um importante problema de saúde pública e, apesar das abordagens para a redução das DCVs,¹ a DAC continua sendo a principal causa de mortalidade no mundo industrializado.^{2,3}

Dentre os fatores de risco modificáveis para DAC está o Diabetes Mellitus (DM), que atualmente tem afetado mais de 170 milhões de pessoas no mundo, e os números continuam crescendo.⁴ A importância da atenção ao DM já é demonstrado em alguns estudos como o de Framingham, que chama a atenção para o fato de que o DM dobra o risco de doença cardiovascular (DCV) em homens e triplica em mulheres.⁵ Outros estudos corroboram essa informação, mostrando que indivíduos diabéticos apresentam o dobro do risco de morrer por causa cardiovascular quando comparados à população geral.⁶

Em decorrência do crescimento da população idosa e do aumento da expectativa de vida, as doenças do aparelho circulatório continuarão a liderar de forma expressiva as estatísticas de letalidade,^{7,8} entretanto devido ao melhor entendimento da fisiopatologia da doença e eventos coronarianos, associada a utilização de fármacos que foram embasados por evidências científicas sólidas, já é possível perceber que houve uma modificação significativa da evolução e prognóstico da doença arterial coronariana.^{9,10}

Nos últimos anos, tem havido um crescente corpo de evidências sugerindo que a metformina também pode ter um importante papel terapêutico na síndrome metabólica (SM)¹¹ e pode exercer um efeito cardioprotetor, especialmente na doença cardíaca isquêmica e na insuficiência cardíaca.^{12,13} A metformina tem sido estudada pelos seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovasculares e também diretamente no coração, com estudos sobre sua ação na aterosclerose. Portanto, este trabalho visa avaliar se o uso de metformina é um fator protetor para a ocorrência doença arterial coronariana.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico descritivo realizado entre janeiro de 2001 a março de 2017.

Pacientes

A amostra consistiu em 11.551 pacientes com doença arterial coronária (DAC) suspeita ou estabelecida, submetidos à EEF no Laboratório de Ecocardiografia (ECOLAB) da Clínica e Hospital São Lucas, Aracaju-SE, que apresenta acreditação nível três (Instituto Qualisa de Gestão - IQG). Foram incluídos todos os pacientes acima de 25 anos referendados ao serviço segundo a indicação dos médicos assistentes, à exceção daqueles que se recusaram a participar do estudo. As indicações isoladas ou combinadas para a EEF foram: avaliação de precordialgia; avaliação pré-operatória para cirurgia não cardíaca; presença de teste ergométrico (TE) positivo para isquemia miocárdica em pacientes com baixo risco para DAC; TE negativo para isquemia miocárdica em pacientes com risco intermediário para DAC; surgimento de arritmia durante o TE; estratificação de DAC previamente estabelecida e estratificação de risco pós-síndrome coronária aguda.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou não de DM: grupo de diabéticos - composto por 1444 (12,5%) pacientes que possuíam evidência de DM; e o grupo de não diabéticos - formado por 10.107 (87,5%) que não possuíam DM já no momento da realização do exame. Foram classificados como portadores de DAC crônica 1626 (13,9%) pacientes que apresentavam evidência de DAC previamente estabelecida, como implantação de stent, infarto recente ou antigo, angioplastia, revascularização cirúrgica.

Características clínicas

Os dados clínicos foram colhidos e registrados por meio de entrevistas realizadas antes do exame. Foi utilizado um questionário padronizado que investigava peso, altura, hábitos e vícios, sintomas como dispneia e dor torácica, medicações, fatores de risco para DAC e histórico de cardiopatia familiar ou pessoal, além de dados referentes à DAC prévia, como infarto agudo do miocárdio, revascularização percutânea e cirúrgica. Ademais, os resultados de exames laboratoriais e exames do aparelho cardiovascular prévios foram registrados.

Caracterizou-se obesidade como um índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 kg/m². Definiu-se hipercolesterolemia como nível sérico de colesterol total superior a 200 mg/dL (após jejum de 12 horas) e hipertrigliceridemia como nível sérico de triglicérides superior a 150 mg/dL (após jejum de 12 horas) ou uso de agente antilipidêmico (estatinas e/ou fibratos).

Considerou-se hipertensão arterial sistêmica (HAS) quando os níveis pressóricos aferidos no membro superior, em repouso e condições ideais, eram pressão arterial sistólica \geq

140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, repetidos e confirmados, ou quando havia uso de medicação anti-hipertensiva.

O diabetes mellitus foi definido pela presença de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia 2h após sobrecarga com 75g de glicose ≥ 200 mg/dL ou glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL associada a sintomas clássicos de hiperglicemia.

Ecocardiografia sob estresse físico

Primeiramente, o protocolo consistiu na realização de eletrocardiograma (ECG) de doze derivações e ecocardiograma de repouso após a investigação clínica. Em seguida, realizou-se o esforço físico em esteira rolante e, logo após, procedeu-se novamente à aquisição das imagens ecocardiográficas.

Todos os pacientes foram submetidos aos protocolos padrão de Bruce ou Ellestad durante o TE. Foi realizada monitoração contínua da frequência cardíaca, sendo os pacientes encorajados a alcançar o seu pico máximo de esforço físico. Para cálculos metabólicos, o volume de oxigênio inspirado no pico do exercício (VO_{2max}) foi obtido indiretamente mediante a seguinte fórmula: $VO_{2max} = 14,76 - 1,379t + 0,451t^2 - 0,012t^3$, em que t é a duração em minutos do teste.¹⁴ A carga foi expressa em equivalentes metabólicos, em que 1 MET corresponde a 3,5 mL/kg·min de VO_2 inspirado, referente ao repouso.¹⁵ Durante o teste, os indivíduos foram continuamente monitorados com ECG de três derivações.

Foram denominadas alterações eletrocardiográficas isquêmicas ao exercício a ocorrência de infradesnívelamento do segmento ST horizontal ou descendente ≥ 1 mm para homens e $\geq 1,5$ mm para mulheres a 0,08 segundo do ponto J.¹⁶

O ambiente para a realização do exame é ergonomicamente projetado com equipe constantemente treinada, por se tratar de hospital considerado referência em cardiologia e que tem acreditação nível 3 por avaliação específica. Como rotina, é recomendada a suspensão de betabloqueadores três dias antes do exame, mantendo-se as demais drogas usuais do paciente.

Os exames foram realizados com equipamento Hewlett Packard/ Phillips SONOS 5500 até o ano de 2012 e, em seguida, com o Phillips IE-33, observando-se os aspectos técnicos classicamente descritos por Schiller et al.¹⁷ As imagens ecocardiográficas bidimensionais foram obtidas nas janelas acústicas paraesternais e apicais, durante o repouso e imediatamente após o esforço, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e registro eletrocardiográfico simultâneo.

A motilidade segmentar da parede do ventrículo esquerdo (VE) foi avaliada por ecocardiografista experiente, com nível III, conforme preconizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁸ O espessamento parietal segmentar do VE foi avaliado quantitativamente no repouso e, após o esforço, por meio da utilização do modelo de 16 segmentos, graduado em: 1, normal; 2, hipocinético; 3, acinético; 4, discinético. O índice de escore da motilidade do VE (IEMVE) foi calculado no repouso e durante o exercício como a soma dos escores conferidos a cada um dos 16 segmentos dividida pelo número de segmentos avaliados no dado momento. O IEMVE igual a 1 corresponde à normalidade, de 1,1 a 1,6 representa disfunção leve, de 1,61 a 2, disfunção moderada. Valores maiores que 2 representam disfunção importante.¹⁷ A diferença entre o IEMVE de esforço e de repouso é chamada de Δ IEMVE. O desenvolvimento de nova alteração na motilidade parietal ou piora de dissinergia existente (Δ IEMVE \neq 0) foi considerado indicativo de isquemia miocárdica.

Análise estatística dos dados

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão. Quanto às variáveis categóricas utilizou-se para sumarizá-las frequências simples e relativas (porcentagem) e intervalo de confiança para 95% quando pertinente. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o pressuposto de normalidade. Para o teste de hipóteses relativas às variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher quando mais adequado. Para comparação entre os dois grupos com diabetes e sem diabetes foi utilizado o teste t de Student para dados independentes. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$ e poder de 0,80.

Utilizou-se para realizar os cálculos estatísticos o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 23.0 para teste

Aspectos éticos

Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram cuidadosamente seguidos, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 1818.0.000.107-06).

RESULTADOS

A população foi composta de 11.551 pacientes, sendo 5.550 (48%) do sexo masculino, com média de idade de $58,9 \pm 10,3$ anos, idades mínima e máxima de 25 e 98 anos, e IMC com média de $27,8 \pm 4,4$. A frequência de obesidade foi de 23,3%, hipertensão arterial sistêmica (HAS) 59,2%, dislipidemia 55,7%, sedentarismo 53,7%, tabagismo 5,5%, etilismo 32,9%. A frequência de DM foi de 12,5% e dentre as medicações em uso, a metformina era utilizada por 4,8% dos pacientes.

Os pacientes da amostra foram divididos em dois grupos, sendo 1444 (12,5%) diabéticos, e 10.107 (87,5%) sem diabetes mellitus. Os diabéticos tiveram maior idade média, maior frequência relativa de homens, maior IMC médio. Em relação aos fatores de risco para DAC verificou-se que os pacientes portadores de diabetes apresentaram significância maior de hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia. Quanto aos hábitos e vícios, o tabagismo e o sedentarismo foram mais frequentes entre os diabéticos, enquanto o etilismo não teve significância estatística ($p < 0,1$). Observou-se um maior uso de metformina entre os diabéticos, quando relacionado aos não diabéticos. Além disso, houve uma maior significância de eventos prévios e realização de angioplastia, implante de stent e revascularização cirúrgica nos portadores de diabetes. Os pacientes diabéticos eram mais assintomáticos (tabela 1).

A frequência de DAC crônica na amostra do estudo foi de 13,9%. Na população estudada, 2535 pacientes realizaram cineangiocoronariografia prévia, com presença de lesão em 36,5% dos pacientes, sendo lesões significativas em 30% (tabela 2).

A tabela 3 mostra a associação da DAC crônica entre paciente com e sem DM, com e sem uso de metformina. Nos pacientes que não estavam em uso do hipoglicemiante oral, observou-se uma diferença significativa na frequência de DAC crônica nos diabéticos em relação aos não diabéticos. Já nos pacientes em uso da metformina, a frequência de DAC crônica nos pacientes portadores de DM foi semelhante aos não DM, sem diferença significativa.

Dentre os pacientes que realizaram cineangiocoronariografia previamente, os diabéticos tiveram idade e IMC médios maiores, enquanto não houve diferença estatística em relação ao sexo entre os dois grupos. Em relação aos fatores de risco para DAC verificou-se que os pacientes portadores de diabetes apresentaram significância maior de HAS, obesidade, dislipidemia. Quanto aos hábitos e vícios, o tabagismo e o sedentarismo foram mais frequentes entre os diabéticos, enquanto o etilismo não teve significância estatística.

Observou-se um maior uso de metformina entre os diabéticos, com 27,6%, quando relacionado aos não diabéticos. (tabela 4)

As tabelas 5 e 6 mostram a associação da presença de lesão evidenciada através da cineangiocoronariografia entre pacientes com e sem DM, usando ou não a metformina. Nos pacientes que não estavam em uso do hipoglicemiante oral, observou-se uma diferença significativa na frequência da presença de lesão maior que 30% e maior que 50% em diabéticos (25,2% e 22,4%), em relação aos não diabéticos (17,8% e 16,2%). Já nos pacientes em uso da metformina, a frequência da presença de lesão maior que 30% e maior que 50% nos portadores de DM foi semelhante aos não portadores de DM, sem diferença significativa ($p = 0,1$ e $p = 0,2$).

DISCUSSÃO

Na população em estudo, observou-se uma prevalência de 12,5% de diabéticos, tendo os pacientes desse grupo uma maior idade média, que pode ser justificado em decorrência da alta incidência e prevalência dessa comorbidade, que aumenta com a idade. No final da década de 1980, estimou-se a prevalência de 7,6% de diabéticos na população adulta no Brasil. No entanto, as informações sobre esse estudo não foram atualizadas¹⁹. De acordo com a frequência do DM em estudos locais, estimativas têm sido feitas e segundo um estudo de Ribeirão Preto de 2003, a prevalência do DM, na faixa dos 30 aos 69 anos, foi de 12,1%, sugerindo que a doença está aumentando²⁰. Por ser importante fator de risco para doenças cardiovasculares nos idosos, o DM está inserido tanto na prevenção primária como na prevenção secundária, e para isso é necessária ampla estratégia envolvendo múltiplas intervenções. Primariamente, as intervenções consistem em evitar ou retardar o aparecimento da doença. De forma secundária, a prevenção atua para evitar o aparecimento de eventos decorrentes da doença já instalada²¹. Nesse contexto, a metformina aparece como uma das medicações utilizadas para o tratamento e controle da comorbidade.

Em relação ao uso da metformina, cerca de 26% dos pacientes estavam em uso nessa amostra. Segundo dados da literatura, a frequência de uso dessa medicação é variável. Foi visto em um estudo do UKPDS que menos de 10% dos pacientes utilizavam a metformina²², enquanto que em outro trabalho realizado em Porto Alegre, cerca de 76,5% dos pacientes estavam em uso da mesma²³, mostrando uma ampla gama de escolhas de medicações para tratamento do DM.

A ocorrência da DAC crônica na pesquisa foi de 13,9%. A DAC é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, sendo responsável por quase um terço de todas as mortes²⁴. A literatura mostra maior prevalência de DAC e acidente vascular cerebral em 2 a 4 vezes em pacientes portadores de DM de forma isolada, quando comparado aos não diabéticos²⁵, como pode ser visto no presente trabalho onde cerca de 22% dos pacientes diabéticos eram portadores de DAC crônica contra 12% dos não diabéticos.

No presente estudo, é possível observar que o grupo dos pacientes diabéticos apresenta mais dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, e conseqüentemente fazem maior uso de medicamentos voltados para o tratamento dessas patologias. Sabe-se que as intervenções direcionadas a fatores como dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e estado pró-coagulante, que sabidamente aceleram a aterosclerose coronariana, têm contribuído para a redução significativa da incidência de DAC na população geral²⁶. Mesmo após a introdução do tratamento intensivo dos fatores de risco conhecidos para DAC, que conseqüentemente geraram reduções nas taxas globais de DAC no diabetes, é possível perceber que ainda existe um considerável risco relativo de DAC relacionado ao diabetes, sugerindo haver limitações aos benefícios dessas intervenções clínicas direcionadas por DAC no diabetes estabelecido²⁷. A literatura mostra claramente que o DM é um fator de risco independente para DAC²⁸⁻³¹. Portanto, espera-se que ocorra uma maior frequência de DAC em pacientes com DM, apesar do tratamento intensivo das comorbidades associadas, o que foi confirmado no presente trabalho. Os dados da pesquisa mostram que o uso de hipoglicemiante oral, notadamente a metformina, reduziu a presença de DAC entre os grupos com e sem DM, sugerindo um efeito protetor da medicação para ocorrência de DAC crônica. Vários estudos têm sido realizados com a metformina, não apenas por seu efeito redutor de glicose, uma vez que a mesma tem chamado atenção por seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovascular e por suas propriedades anti-ateroscleróticas^{32,33}. Desde então, estudos têm surgido no intuito de estabelecer essa ligação.

Outro aspecto avaliado neste estudo foi a presença de lesão significativa ou não nos pacientes diabéticos através da cineangiocoronariografia, que se mostrou mais prevalente naqueles que eram portadores de DM. Em uma revisão sistemática de cinco estudos envolvendo 2.237 pacientes randomizados para estudos controlados de progressão de aterosclerose coronária e submetidos a ultrassom coronário, com o objetivo de caracterizar a progressão da doença e o remodelamento arterial em pacientes diabéticos foi revelado que, além de apresentar mais fatores de risco, os diabéticos demonstraram maior porcentual de

volume de placa comparativamente aos não-diabéticos. Além disso, os diabéticos apresentaram luz arterial menor e progressão mais rápida do volume da placa em relação aos não-diabéticos³⁴. No entanto, os resultados da pesquisa mostram que a presença de redução luminal em cineangiocoronariografia foi menos frequente nos pacientes diabéticos ou não, portadores de DAC, quando estavam em uso da metformina, sugerindo um efeito protetor do hipoglicemiante para a ocorrência de redução luminal coronariana. Diversos estudos sobre a metformina têm visto que a droga atua sobre a aterosclerose por meio de diferentes mecanismos de ação, seja a aterosclerose induzida por dieta hiperlipídica e pela angiotensina II ou mesmo diminuindo a migração de células inflamatórias que faz parte da fisiopatologia da DAC^{32,35}. Além disso, a metformina também provoca efeitos anti-inflamatórios potentes, inibindo os níveis de interleucina-1b (IL-1b), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína quimiotática dos macrófagos 1 (MCP-1) *in vitro* e *in vivo*, enfatizando assim o seu aparente efeito benéfico no contexto da aterogênese³².

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em relação às limitações do estudo, destacam-se as inerentes a qualquer estudo observacional, em que variáveis não mensuradas podem contribuir para diferenças estatísticas entre os grupos. A demais, não foi possível quantificar com precisão o uso regular da metformina, assim como não foi possível avaliar o tempo de uso e a dose da medicação.

CONCLUSÃO

Em pacientes portadores de DAC crônica, o uso da metformina reduziu a ocorrência dessa condição em pacientes diabéticos ou não, sugerindo que a metformina atua como fator protetor para DAC crônica.

Naqueles pacientes que possuíam resultados de cineangiocoronariografia, com redução luminal evidenciada através do exame, seja maior que 30% ou maior que 50%, o uso desse hipoglicemiante oral, reduziu a ocorrência desse desfecho em pacientes diabéticos, sugerindo que pode atuar como fator protetor para redução luminal coronariana.

TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes diabéticos e não diabéticos avaliados para DAC

Variáveis	Diabéticos n= 1444 (12,5%)	Não diabéticos n= 10.107 (87,5%)	p
Idade	60,9 ± 9,3	56,8 ± 11,5	<0,0001
IMC	28,4 ± 4,4	27,2 ± 4,3	<0,0001
Sexo			
Masculino	798 (55,3)	4752 (47)	<0,0001
Obesidade	440 (30,9)	2223 (22,2)	<0,0001
Hipertensão arterial sistêmica	1104 (76,5)	5728 (56,7)	<0,0001
Dislipidemia	937 (64,9)	5707 (56,5)	<0,0001
Antecedentes Familiares	836 (57,9)	5706 (56,5)	0,3
Tabagismo	122 (8,5)	508 (5,0)	<0,0001
Atividade Física			
Sedentário	562 (56,6)	3572 (53,3)	0,05
Etilismo			
Etilista	322 (34,8)	2129 (32,6)	0,1
Medicamentos em uso			
Hipoglicemiante oral (Metformina)	374 (26,5)	165 (1,7)	<0,0001
Beta-bloqueador	371 (26,3)	2161 (21,8)	<0,0001
Nitrato	70 (5,0)	286 (2,9)	<0,0001
Bloqueador do canal de cálcio	139 (9,8)	688 (7,0)	<0,0001
IECA	183 (13)	931 (9,4)	<0,0001
BRA	346 (24,5)	1586 (16)	<0,0001
Aspirina	405 (28,6)	1429 (14,4)	<0,0001
Estatina	499 (35,3)	2324 (23,5)	<0,0001
Diurético	26 (6,5)	84 (3,7)	0,007
Clopidogrel	34 (2,4)	146 (1,5)	0,009
Insulina	68 (4,8)	14 (0,1)	<0,01
Sintomas prévios			
Assintomáticos	600 (42,9)	3993 (40,3)	<0,0001
Eventos Prévios			
Infarto	213 (14,8)	1270 (12,6)	0,02
Revascularização	121 (8,6)	493 (5,0)	<0,0001
Angioplastia	180 (12,9)	644 (6,6)	<0,0001
Stent	120 (8,6)	368 (3,8)	<0,0001

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta=n (frequência relativa=%); variáveis contínuas expressas em média ± DP. DP = desvio-padrão; Teste T para dados independentes. Demais testes Qui-quadrado de Pearson com p<0,05. DAC= Doença arterial coronariana; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA= bloqueadores dos receptores angiotensina 1.

Tabela 2 - Ocorrência de DAC, frequência de DM e uso de Metformina na população em estudo

Variáveis	n	% (n)	IC 95%
Diabetes Mellitus	11.551 ¹	12,5% (1444)	11,9 – 13,0
Hipoglicemiante oral (Metformina)	11.551	4,8% (542)	4,0 – 4,9
DAC Crônica	11.551	13,9% (1627)	13,3 – 14,4
Lesão > 50%	2.535 ²	30% (781)	28,3 – 31,5
Lesão 30-50%	2.535	36,5% (926)	34,7 – 38,8

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta = n (frequência relativa = %); Demais testes Qui-quadrado de Pearson com $p < 0,05$. RC = razão de chance; IC = intervalo de confiança; p = nível de significância; DAC= Doença arterial coronariana; 1 = total de pacientes em estudo para DAC; 2 = total de pacientes avaliados pela cineangiocoronariografia.

Tabela 3 - Metformina como fator protetor para DAC crônica em pacientes diabéticos e não diabéticos

Variáveis	Diabéticos n= 1367 (12,1%)	Não diabéticos n= 9.887 (87,9%)	p	RC	IC 95%
Metformina (SIM)	76 (20,3)	26 (15,8)	0,2	1,36	0,83 – 2,22
Metformina (NÃO)	230 (23,2)	1233 (12,7)	<0,0001	2,08	1,77 – 2,43

Testes Qui-quadrado de Pearson com $p < 0,05$; p = nível de significância; RC = razão de chance; IC = intervalo de confiança. DAC= Doença arterial coronariana.

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes diabéticos e não diabéticos avaliados com cineangiocoronariografia.

Variáveis	Diabéticos n= 418 (16,5%)	Não diabéticos n= 2.117 (83,5%)	p
Idade	61,8 ± 8,7	59,3 ± 10,4	<0,0001
IMC	27,8 ± 3,8	27,0 ± 4,1	<0,0001
Sexo			
Masculino	281 (67,2)	1324 (62,5)	0,06
Obesidade	99 (23,8)	406 (19,4)	0,04
Hipertensão	352 (84,2)	1413 (66,7)	<0,0001
Dislipidemia	319 (76,5)	1455 (68,7)	0,002
Antecedentes Familiares	283 (67,7)	1375 (65)	0,3
Tabagismo	33 (7,9)	100 (4,7)	0,008
Atividade Física			
Sedentário	163 (56,2)	670 (49,9)	<0,05
Etilismo			
Etilista	110 (38,9)	450 (33,9)	0,1
Medicamentos em uso			
Hipoglicemiante oral (Metformina)	109 (27,6%)	57 (2,7%)	<0,0001
Beta-bloqueador	202 (49)	938 (44,7)	<0,1
Nitrato	54 (13,1)	197 (9,4)	0,02
Bloqueador do canal de cálcio	45 (10,9)	220 (10,5)	0,8
IECA	59 (14,3)	311 (14,9)	0,7
BRA	104 (25,2)	345 (16,5)	<0,0001
Aspirina	200 (48,4)	771 (36,8)	<0,0001
Estatina	204 (49,4)	822 (39,2)	<0,0001
Diurético	5 (4,3)	20 (5,1)	0,7
Clopidogrel	26 (6,3)	113 (5,4)	0,4
Insulina	23 (5,6)	3 (0,1)	<0,0001
Sintomas prévios			
Assintomáticos	172 (42,2)	825 (39,9)	<0,0001
Eventos Prévios			
Infarto	58 (13,9)	219 (10,3)	0,03
Revascularização	73 (17,8)	342 (16,4)	0,06
Angioplastia	123 (29,9)	450 (21,6)	<0,0001
Stent	87 (21,3)	255 (12,3)	<0,0001

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta = n (frequência relativa = %); variáveis contínuas expressas em média ± DP. DP = desvio-padrão; Teste T para dados independentes. Demais testes Qui-quadrado de Pearson com p<0,05. DAC= Doença arterial coronariana; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA= bloqueadores dos receptores Angiotensina I.

Tabela 5 - Metformina como fator protetor para redução luminal de 30-50% na cineangiografica em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Variáveis	Diabéticos n= 395 (15,9%)	Não Diabéticos n= 2091 (84,1%)	p	RC	IC 95%
Metformina (SIM)	5 (4,6)	6 (10,5)	0,1	0,40	0,11 – 0,14
Metformina (NÃO)	72 (25,2)	363 (17,8)	<0,003	1,55	1,16 – 2,07

Testes Qui-quadrado de Pearson com $p < 0,05$; p = nível de significância; RC = razão de chance; IC = intervalo de confiança.
DAC= Doença arterial coronariana

Tabela 6 - Metformina como fator protetor para redução luminal significativa na cineangiografica em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Variáveis	Diabéticos n= 395 (15,9%)	Não Diabéticos n= 2.091 (84,1%)	p	RC	IC 95%
Metformina (SIM)	3 (2,8)	4 (7,0)	0,2	0,37	0,08 – 1,74
Metformina (NÃO)	64 (22,4)	329 (16,2)	<0,01	1,49	1,10 – 2,02

Testes Qui-quadrado de Pearson com $p < 0,05$; p = nível de significância; RC = razão de chance; IC = intervalo de confiança.
DAC= Doença arterial coronariana

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

REFERÊNCIAS

1. Bertolami M. C., Bertolami A. A. Epidemiologia das dislipidemias. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2006;16(1):24–30.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 20 de março de 2018;137(12):e67–492.
3. Rassi A. Otimização do tratamento medicamentoso na doença arterial coronariana: tarefa para o subespecialista? *Arq Bras Cardiol*. setembro de 2004;83(3):187–8.
4. Mackay J, Mensah G. *The atlas of heart disease and stroke*. 1ª. Geneva: World Health Organization; 2004. 112 p.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. janeiro de 1979;59(1):8–13.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 21 de setembro de 2004;141(6):421–31.
7. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 24 de maio de 1997;349(9064):1498–504.
8. Soares GP, Brum JD, Oliveira GMM de, Klein CH, Silva NAS e. Evolução de indicadores socioeconômicos e da mortalidade cardiovascular em três estados do Brasil. *Arq Bras Cardiol*. fevereiro de 2013;100(2):147–56.
9. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboys TB, Blatt CM, Goldberg RJ, Bedell SE, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1º de fevereiro de 2004;93(3):294–9.
10. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet Lond Engl*. 6 de julho de 2002;360(9326):2–3.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 25 de outubro de 2005;112(17):2735–52.
12. Messaoudi SE, Rongen GA, Rixen NP. Metformin Therapy in Diabetes: The Role of Cardioprotection. *Curr Atheroscler Rep*. 1º de abril de 2013;15(4):314.

13. Wong AKF, Struthers AD, Choy AMJ, Lang CC. Insulin Sensitization Therapy and the Heart: Focus on Metformin and Thiazolidinediones. *Heart Fail Clin*. 1º de outubro de 2012;8(4):539–50.
14. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999;281(6):524-9. PMID: 10022108.
15. Whaley MH, Brubaker PH, Otto R. (eds.). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
16. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40. PMID: 12392846. Erratum in *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1731
17. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two- Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67. PMID: 2698218.
18. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41. doi: 10.1016/j.echo.2007.07.003.
19. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Aged 30–69 yr. *Diabetes Care*. 1º de novembro de 1992;15(11):1509–16.
20. Torquato MT da CG, Junior M, Magalhães R, Viana LAL, Souza RAHG de, Lanna CMM, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):224–30.
21. Saenger ALF et al. *Prevenção Secundária no Envelhecimento*. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UNA-SUS/UERJ; 2017[acesso em 10 jun 2018]. Disponível em <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/2132>.

22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 12 de setembro de 1998;352(9131):854–65.
23. Silva AB da, Engroff P, Sgnaolin V, Ely LS, Gomes I, Silva AB da, et al. Prevalence of diabetes mellitus and medication adherence in elderly of the Family Health Program in Porto Alegre. *Cad Saúde Coletiva*. setembro de 2016;24(3):308–16.
24. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil, de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 497-503.
25. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
26. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514–1523.
27. ACCORD Study Group. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
28. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
29. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
30. O'Keefe JH Jr, Milles JM, Harris WH, Moe RM, McCallister BD. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(2):171-80.
31. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110(5):1100-7.
32. VASAMSETTI, Sathish Babu et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes*, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 2028–2041, 2015.

- 33 WANG, Qilong et al. Metformin Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via the Inhibition of Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Diabetes*, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 193–205, 2017.
- 34 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):255-62.
- 35 FOROUZANDEH, Farshad et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e001202, 2014.

ANEXO 1



TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da nossa linha de Pesquisa em Ecocardiografia sob Estresse pelo Esforço Físico no estado de Sergipe. Trata-se de uma metodologia mundialmente aceita, utilizada para estudo de doenças cardíacas, esclarecendo diagnósticos, estratificando riscos cardiovasculares e oferecendo informações importantes no controle terapêutico das coronariopatias, valvopatias e miocardiopatias.

O nosso exame utiliza o estressor mais fisiológico, que é o esforço físico realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, com acompanhamento de eletrocardiograma durante todo o protocolo e captação de imagens e ecocardiográficas gravadas em DVD e fotografadas simultaneamente.

O nosso grupo realiza todos os exames no ECOLAB (Laboratório de Ecocardiografia do Hospital São Lucas) em conjunto com a Universidade Federal de Sergipe, onde integramos o grupo de Pesquisa Cardiológica de Sergipe, cujos trabalhos têm contribuído efetivamente para a evolução da Cardiologia em nosso Estado.

Os resultados ficarão sob responsabilidade da Dr^a. Joselina Luzia Menezes Oliveira, professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, sua identidade será preservada e a divulgação destes resultados só será feita entre estudiosos do assunto.

A participação no estudo não apresenta riscos a sua saúde física e mental e é totalmente voluntária, sendo garantida a possibilidade de recusa em participá-lo a qualquer momento sem que isto lhe acarrete qualquer prejuízo. Estamos a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida com relação a mesma.

Eu, _____, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso DOU MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Testemunha: _____

Prof^a. Dr^a. Joselina Luzia Menezes de Oliveira – CRM 1018
(79) 3211-1671/ 9979-3958 / 9989-2632

ANEXO 2

IDENTIFICAÇÃO					
NOME:			SEXO: ()M DATA: _____ ()F _____/_____/_____		
Profissão:	Idade:	Peso:	Altura:	IMC:	
SINTOMAS					
() Assintomático		() Dispnéia		() Precordialgia típica	() Precordialgia atípica
FATORES DE RISCO PARA DAC					
() hipertensã		() diabetes		() dislipidemia	() obesidade
() sedentário		() ativo		() atleta	() alcoólatra
				() bebe socialmente	() não bebe
				() tabagismo	() anteced. familiares
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS					
() pré-operatório		()IAM antigo		()IAM recente	() revascularização
				() angioplastia	() stent
MEDICAÇÕES EM USO					
() βbloq.		() nitrato		() cálcio	() IECA
				() BRA	() aspirina
				() estatina	() clopidogrel
EXAMES PRÉVIOS					
T. ERGOMÉTRICO	() positivo () negativo () ineficaz () não realizado () BRE				
CATETERISMO	() positivo () negativo () não realizado				
LESÕES CATE	()CD ___% ()DA ___% ()CX ___% () ___ ^a Mg ___% ()Diag ___% ()DP ___%				
CINTILOGRAFIA	() positivo () negativo () não realizado				
SCAN CARÓTIDAS	EMIC: Dir _____ Esq _____ / Placas: () Dir ___% () Esq ___%				
LABORATORIAIS	Glic: _____; CT: _____; HDL: _____; LDL: _____; TGL: _____; TSH: _____; T3: _____; Uréia: _____; Creat.: _____; K ⁺ : _____; TGO/AST: _____; TGP/ALT: _____				
ECOCARDIOGRAFIA SOB ESTRESSE PELO ESFORÇO FÍSICO					
INDICAÇÕES EE	() Pré-operatório		() Precordialgia		() Estratificação risco
	() TE positivo s/ clínica		() TE negativo c/ clínica		
ACHADOS DURANTE A EE	() Alteração Segmentar		() Alteração sob esforço		() HAS
	() Alt. segmento ST ___mm ?		() ascendente () retificado () descendente		() Outras
RESULTADO EE	() Normal () Isquêmico () Fixo () Fixo+Induzido				
FC	Repouso:		Pico:		Final: