

Impacto da hiperglicemia na admissão em doentes admitidos por Enfarte

Agudo do Miocárdio

Admission hyperglycaemia impact in Acute Myocardial Infarction patients

Joana Monteiro¹, Sílvia Monteiro², Pedro Monteiro^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Palavras-Chave: Glicemia na admissão, hiperglicemia de stresse, controlo metabólico, síndrome coronária aguda, prognóstico.

Key words: Admission glycaemia, stress hyperglycaemia, metabolic control, acute coronary syndrome, prognosis.

Joana Raquel Teixeira da Silva Monteiro

Tlm: +351914466439

Email: joanamonteiro.fmuc@gmail.com

Abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico	g - Gramas
ADO – Antidiabéticos orais	GRACE – <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
AIT – Acidente isquêmico transitório	Hb – Hemoglobina
Ant. Cálcio – Antagonistas dos canais de cálcio	HbA _{1c} – Hemoglobina glicosilada
AVC – Acidente vascular cerebral	HDL – <i>High-density lipoprotein</i>
b.p.m. – Batimentos por minuto	ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
BCRD – Bloqueio completo de ramo direito	IECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina
BCRE – Bloqueio completo de ramo esquerdo	IL-18 – Interleucina 18
CABG – <i>Coronary artery bypass grafting</i>	IMC – Índice de massa corporal
CK – Creatina cinase	Kg – quilograma
CK-MB – Creatina cinase-MB	KK – <i>Killip-Kimball</i>
CT – Colesterol total	LDL – <i>Low-density lipoprotein</i>
DAP – Doença arterial periférica	m ² – metro quadrado
dL – Decilitro	máx – máximo
DM – Diabetes <i>mellitus</i>	mg – Miligrama
DP – Desvio padrão	mín - mínimo
EAM – Enfarte agudo do miocárdio	min – minuto
EAMCSST – Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	mL – Mililitro
EAMSSST – Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST	mmHg – Milímetros de mercúrio
ECG – Electrocardiograma	ng – Nanogramas
FC – Frequência cardíaca	O. Antiagreg. – Outros antiagregantes
FE – Fração de ejeção	PCR – Proteína C reativa
FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda	PTGO – Prova de tolerância à glicose oral
	RS – Ritmo sinusal
	SCA – Síndrome coronária aguda
	TAS – Tensão arterial sistólica

Índice

Resumo.....	4
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	8
Métodos.....	9
Resultados.....	11
Discussão.....	19
Limitações.....	23
Conclusão.....	23
Agradecimentos.....	23
Referências Bibliográficas.....	24

Resumo

Introdução: A hiperglicemia na admissão no contexto das síndromes coronárias agudas é um marcador bem estabelecido de mau prognóstico a curto prazo.

Objetivo: Avaliar o impacto da hiperglicemia na admissão no prognóstico a curto e longo prazo, em doentes diabéticos e não diabéticos admitidos por enfarte agudo do miocárdio (EAM), e determinar preditores independentes de mortalidade nesta população.

Métodos: Foram incluídos 2462 doentes, admitidos numa unidade de cuidados intensivos cardíacos por EAM, de Maio de 2004 a Junho de 2013. Os doentes foram divididos em quatro grupos de acordo com os quartis de glicemia na admissão: Grupo 1 (≤ 100 mg/dL, n=606), Grupo 2 (101-122 mg/dL, n=616), Grupo 3 (123-162 mg/dL, n=620) e Grupo 4 (≥ 163 mg/dL, n=620). Foram analisadas as características clínicas e laboratoriais, conduta terapêutica e seguimento clínico.

Resultados: A amostra incluiu 722 (29,3%) diabéticos previamente conhecidos e 1740 (70,7%) doentes não diabéticos. A hiperglicemia na admissão esteve associada a pior perfil de risco cardiovascular e elevação do segmento ST, maiores níveis de biomarcadores de necrose miocárdica e de inflamação, menor fração de ejeção ventricular esquerda, valores mais elevados de glicemia na prova de tolerância à glicose oral e de hemoglobina glicosilada.

Verificou-se um aumento progressivo e significativo da mortalidade intra-hospitalar ao longo dos quartis de glicemia, no entanto, a hiperglicemia na admissão não se associou de forma significativa à mortalidade intra-hospitalar na análise multivariada. A mortalidade a 1 e a 2 anos foi superior no Grupo 4 e a glicemia na admissão ≥ 163 mg/dL foi um preditor independente de mortalidade a longo prazo.

Conclusão: Este estudo sugere que a hiperglicemia na admissão é um marcador de mau prognóstico a curto e a longo prazo em doentes com EAM, sendo um preditor independente de mortalidade a longo prazo. Estes dados reforçam a necessidade de otimização da

abordagem das perturbações do metabolismo da glicose em todas as fases da doença coronária, instável e estável, de forma a melhorar o prognóstico desta população de doentes.

Abstract

Background: Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome is an established marker of poor short-term prognosis.

Aim: To evaluate the impact of hyperglycaemia at admission on short and long-term prognosis, in diabetic and non-diabetic patients admitted for acute myocardial infarction, and to identify independent predictors of post-acute myocardial infarction mortality in this population.

Methods: This study included 2462 patients, admitted to a single coronary care unit for acute myocardial infarction between May 2004 and June 2013. Patients were divided in four groups according to the quartiles of glycaemia at admission: group 1 (≤ 100 mg/dL – n=606, 24.6%), group 2 (101-122 mg/dL – n=616, 25.0%), group 3 (123-162 mg/dL – n=620, 25.2%) and group 4 (≥ 163 mg/dL – n=620, 25.2%). Clinical and laboratorial characteristics, management and follow-up were analyzed.

Results: This sample included 722 (29.3%) previous diabetic and 1740 (70.7%) non-diabetic patients. Hyperglycaemia at admission was associated to worse global cardiovascular risk profile and ST elevation, higher levels of necrosis and inflammation biomarkers, lower left ventricle ejection fraction, higher oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin (HbA_{1c}). There was a progressive and significant increase of in-hospital mortality along the glycaemia quartiles, however, hyperglycaemia at admission was not significantly associated with higher in-hospital mortality in the multivariate regression analysis. The 1 and 2-year mortality was higher in group 4 and the glycaemia at admission ≥ 163 mg/dL was an independent predictor of long-term mortality.

Conclusion: This study suggests that admission hyperglycaemia is a marker of poor short and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction and an independent predictor of long-term mortality. These data reinforce the need for optimum approach to glucose

metabolism disorders in all stages of unstable and stable coronary disease in order to improve the prognosis of this population.

Introdução

Os doentes diabéticos apresentam uma elevada incidência de síndromes coronárias agudas (SCA), correspondendo a 20-30% do número total de doentes admitidos por enfarte agudo do miocárdio (EAM).^{1,2} De acordo com os dados do *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*,¹ as alterações do metabolismo da glicemia são muito comuns em doentes coronários e os doentes com diabetes conhecida ou recentemente diagnosticada apresentam um risco particularmente elevado de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

A primeira referência ao facto de doentes com EAM poderem apresentar um nível elevado de glicemia surgiu em 1966 por Wahlberg.³ Desde então, diversos estudos têm vindo a demonstrar que a hiperglicemia na admissão hospitalar após uma SCA é um marcador de mau prognóstico a curto e longo prazo em doentes com e sem diabetes prévia conhecida.⁴⁻¹⁴

Embora os mecanismos subjacentes a esta associação não estejam completamente esclarecidos, a evidência sugere que a hiperglicemia na fase aguda de uma síndrome coronária, em particular no EAM, não é apenas um marcador de resposta ao stresse, mas pode ser um fator de risco potencialmente modificável e com impacto prognóstico importante.

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da hiperglicemia na admissão no prognóstico a curto e a longo prazo, em doentes diabéticos e não diabéticos admitidos por EAM, e determinar preditores independentes de mortalidade nesta população.

Métodos

Estudo retrospectivo que incluiu 2462 doentes, com valores válidos de glicemia na admissão, de um total de 4005 doentes consecutivamente admitidos numa mesma unidade de cuidados intensivos cardíacos por EAM, de Maio de 2004 a Junho de 2013.

O EAM foi definido, de acordo com as recomendações internacionais,^{15,16} como EAM com supradesnivelamento do segmento ST (EAMCSST), Enfarte em doentes com Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo (BCRE) de novo ou portadores de *Pacemaker* e EAM sem supradesnivelamento do segmento ST (EAMSSST).

A população de doentes foi dividida em quatro grupos de acordo com os quartis de glicemia na admissão: Grupo 1 <101 mg/dL; Grupo 2 [101-123[mg/dL; Grupo 3 [123-163[mg/dL; Grupo 4 \geq 163 mg/dL.

Foi usada uma base de dados para caracterizar a população em termos de características demográficas, fatores de risco cardiovascular, comorbilidades e terapêutica farmacológica prévia, durante o internamento e no momento da alta hospitalar.

Foram também determinados parâmetros laboratoriais incluindo o valor de glicemia na admissão, glicemia em jejum, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), prova de tolerância à glicose oral (PTGO), marcadores de necrose miocárdica, de função renal e inflamatórios, hemoglobina, perfil lipídico, dados eletrocardiográficos e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) avaliada por ecocardiografia. Foi documentada a estratégia de revascularização adotada, incluindo terapêutica conservadora, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica e as características da anatomia coronária.

Os resultados foram expressos como o valor médio \pm desvio padrão para variáveis contínuas e como frequências e percentagens para variáveis categóricas. As frequências das variáveis categóricas nos quatro grupos foram comparadas pelo Teste do Qui-quadrado. As

variáveis contínuas foram comparadas pelo Teste de *Kruskal-Wallis*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

As curvas de sobrevivência foram construídas pelo método de *Kaplan-Meier* e comparadas usando o teste *Log-rank*. Foi então realizada a análise de regressão multivariada para determinar preditores independentes de mortalidade nesta população.

No modelo de análise de regressão multivariada foram testadas as variáveis clinicamente relevantes: glicemia na admissão; sexo; idade; índice de massa corporal (IMC); frequência cardíaca (FC); tensão arterial sistólica (TAS); diabetes *mellitus* (DM) conhecida; EAM prévio; acidente vascular cerebral (AVC) / acidente isquêmico transitório (AIT) prévio; doença arterial periférica (DAP); cateterismo e CABG (*coronary artery bypass grafting*) prévios; fração de ejeção (FE) global; bloqueio completo de ramo direito (BCRD) ou ritmo sinusal (RS) no ECG (eletrocardiograma); classe *Killip-Kimball* máxima; valores de creatinina, creatina cinase-MB (CK-MB), troponina e proteína C reativa (PCR) na admissão; valores máximos de creatina cinase (CK), CK-MB, troponina, colesterol total (CT) e creatinina; medicação inicial com nitratos, betabloqueantes, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), estatinas e ácido acetilsalicílico (AAS); medicação na alta com betabloqueantes.

Resultados

Da população global de doentes, 67,1% eram do sexo masculino, com idade média de 68 anos, 39,9% admitidos por EAMCSST, 56,9% por EAMSSST e 3,2% por BCRE de novo ou portadores de *Pacemaker*.

Os doentes com níveis mais elevados de glicose na admissão eram significativamente mais idosos, não se tendo verificado diferenças relativamente ao sexo (Tabela 1).

A prevalência de diabetes previamente conhecida, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade foi significativamente maior nos quartis de glicemia mais elevados, enquanto a prevalência de hábitos tabágicos foi inferior nestes doentes (Tabela 1).

Relativamente aos antecedentes de doença cardiovascular, o EAM, o AVC, a DAP e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram mais prevalentes no Grupo 4 (Tabela 1).

A medicação prévia com agentes hipoglicemiantes, estatinas e diuréticos foi mais prevalente nos doentes com valores de glicemia na admissão mais elevados, não tendo havido diferenças significativas quanto à medicação prévia no que diz respeito a AAS, IECA, betabloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio e nitratos (Tabela 1).

Tabela 1. Características basais da população em estudo

	Total	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	<i>p</i>
n	2462	<101	[101-123[[123-163[≥ 163	
		606	616	620	620	
Dados demográficos						
Sexo masculino (%)	67,1	69,3	67,4	66,1	65,6	0,529
Idade média (anos) ± DP	68±13	67±14	67±14	69±13	70±12	<0,001
Antecedentes						
Diabetes (%)	32,2	16,9	14,5	30,0	67,5	<0,001
Hipertensão (%)	75,6	67,3	72,1	78,0	84,8	<0,001
Dislipidemia (%)	75,4	67,3	72,0	78,3	83,9	<0,001
IMC médio (Kg/m ²)	27,5	26,8	27,4	27,7	28,1	<0,001
Tabagismo (%)	16,3	20,8	18,0	16,3	10,2	<0,001
EAM (%)	22,0	21,6	18,1	19,0	29,8	0,003
AVC/AIT (%)	8,0	6,4	7,5	8,4	9,5	0,038
DAP (%)	5,1	3,6	4,1	5,3	7,4	0,001
ICC (%)	3,6	2,2	2,7	4,2	5,6	0,001
Medicação Prévia						
Aspirina (%)	42,0	41,5	41,1	39,9	45,2	0,457
O. Antiagreg. (%)	19,9	21,6	16,6	18,4	22,8	0,122
IECA (%)	44,2	44,0	44,5	40,4	47,6	0,236
Betabloqueantes (%)	31,4	31,7	32,1	30,4	31,5	0,966
Ant. Cálcio (%)	19,3	16,5	20,0	19,9	20,4	0,508
Estatina (%)	48,6	49,0	47,9	42,7	54,3	0,012
Nitratos (%)	11,9	11,5	8,7	14,8	12,3	0,082
Diurético (%)	30,9	26,9	28,2	33,2	34,6	0,008
Insulina (%)	12,3	4,8	3,9	10,5	27,6	<0,001
ADO (%)	19,7	10,9	9,9	18,2	37,3	<0,001

DP: desvio padrão. IMC: Índice de Massa Corporal. EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio. AVC: Acidente Vascular Cerebral. AIT: Acidente Isquémico Transitório. DAP: Doença Arterial Periférica. ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva. O. Antiagreg.: Outros Antiagregantes. IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. Ant. Cálcio: Antagonistas dos Canais de Cálcio. ADO: Antidiabéticos Oraís.

O EAMCSST (29,0%, 38,1%, 47,4%, 44,8%, $p < 0,001$) foi mais prevalente nos grupos com glicemia mais elevada, em particular nos Grupos 3 e 4, o EAM em doentes com BCRE de novo ou portadores de *Pacemaker* (2,3%, 2,4%, 2,1%, 5,8%, $p < 0,001$) no Grupo 4,

enquanto o Grupo 1 foi aquele com maior prevalência de EAMSSST (68,6% vs 59,4% vs 50,5% vs 49,4%; $p<0,001$), tendo-se verificado uma redução ao longo dos quartis de glicemia na admissão. Relativamente à caracterização da doença coronária, os quartis de glicemia mais baixos apresentaram maior prevalência de coronárias sem lesões significativas, enquanto os quartis mais elevados apresentaram maior prevalência de doença coronária significativa, em particular com envolvimento de 3 vasos (Tabela 2). A FEVE média na população global foi de 50%, sendo que os Grupos 3 e 4 tiveram valores de FEVE significativamente inferiores, 49% e 47%, respetivamente (Tabela 2).

Registaram-se valores inferiores de pressão arterial sistólica (135 vs 136 vs 135 vs 132 mmHg; $p=0,060$) e diastólica (74 vs 74 vs 73 vs 71 mmHg; $p=0,017$) nos quartis superiores de glicemia. Foram também os doentes desses quartis de glicemia que tiveram maiores valores de frequência cardíaca na admissão hospitalar (74 vs 76 vs 79 vs 81 batimentos por minuto; $p<0,01$).

Relativamente ao risco isquémico avaliado pelo *score* GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), a nossa população global apresentou uma média de 143, sendo que foi nos Grupos 3 e 4 que o *score* foi superior a 140, traduzindo alto risco de eventos isquémicos (Tabela 2). Foi identificada uma classe *Killip* inicial >I em 16,2% dos doentes, sendo que o Grupo 4 teve uma maior prevalência das classes *Killip* II-IV. Quanto à classe *Killip* máxima atingida durante o período de internamento, foi também o Grupo 4 que teve uma maior prevalência das classes II-IV, tendo 17,6% dos doentes uma classe *Killip* IV vs 6,8% dos doentes do Grupo 3 (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros de estratificação de risco isquêmico

n	Total 2462	Grupo 1 <101 606	Grupo 2 [101-123[616	Grupo 3 [123-163[620	Grupo 4 ≥ 163 620	p
Cateterismo sem Lesões (%)	12,5	20,7	12,6	8,3	8,9	<0,001
DC de 3 vasos (%)	23,9	17,9	18,5	26,6	32,8	<0,001
FEVE (eco) (%)	50	52	51	49	47	<0,001
Score GRACE (média)	143	133	135	145	157	<0,001
Classe KK inicial (%)						
I	83,8	92,2	89,4	81,9	71,6	
II	10,6	6,4	7,8	13,1	15,0	<0,001
III	2,5	0,8	1,3	2,7	5,2	
IV	3,1	0,5	1,5	2,3	8,2	
Classe KK máxima (%)						
I	77,2	88,4	83,4	75,5	61,6	
II	12,3	7,9	10,1	15,2	16,1	<0,001
III	2,4	0,7	1,6	2,6	4,7	
IV	8,1	3,0	4,9	6,8	17,6	

DC: doença coronária. FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda. GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*. KK: *Killip-Kimball*.

Na população global de doentes, o valor médio de glicemia na admissão foi de 146 mg/dL. Verificou-se um aumento progressivo dos valores de glicemia em jejum (primeira determinação e no dia da alta), de glicemia mínima durante o internamento, de glicemia determinada 120 minutos após a PTGO e de HbA_{1c} ao longo dos quartis de glicemia na admissão (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil glicêmico

	Total	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	<i>p</i>
n	2462	<101 606	[101-123[616	[123-163[620	≥ 163 620	
Glicemia na Admissão (mg/dL)	146	89	111	140	244	<0,001
1ª Glicemia em Jejum (mg/dL)	144	114	116	139	207	<0,001
Glicemia mínima (mg/dL)	97	81	90	99	117	<0,001
Glicemia em jejum na alta (mg/dL)	111	98	101	110	136	<0,001
PTGO 120 (máx) (mg/dL)	171	152	167	185	210	<0,001
HbA _{1c} (%)	5,6	5,3	5,2	5,3	6,6	<0,001

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral. HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada. Máx: máximo.

Os valores de glicemia na admissão mais elevados correlacionaram-se com maiores níveis de PCR, troponina e creatinina e menores valores de *clearance* da creatinina, *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), hemoglobina na admissão e mínima (Tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros laboratoriais

	Total	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	<i>p</i>
n	2462	<101 606	[101-123[616	[123-163[620	≥ 163 620	
PCR (max) (mg/mL)	6,89	4,66	5,86	7,85	9,09	<0,001
Troponina (máx) (ng/mL)	42,95	21,95	33,84	51,75	63,72	<0,001
Creatinina (máx) (mg/dL)	1,6	1,5	1,3	1,5	1,9	<0,001
<i>Clearance</i> da Creatinina (mL/min)	73,2	74,5	79,4	73,0	66,0	<0,001
LDL (mg/dL)	122	120	126	126	116	<0,001
HDL (mg/dL)	41	41	42	42	40	0,006
Hb (admissão) (g/dL)	13,2	13,1	13,3	13,4	13,0	0,005
Hb (mín) (g/dL)	11,7	11,9	11,9	11,6	11,2	<0,001

PCR: proteína C reativa. LDL: *low-density lipoprotein*. HDL: *high-density lipoprotein*. Hb: Hemoglobina. Máx: máximo. Mín: mínimo.

Os doentes do Grupo 4 receberam durante o internamento menos clopidogrel, betabloqueantes, IECA e estatinas e mais diuréticos e catecolaminas. Quanto à realização de angioplastia com implantação de *stent*, foi mais prevalente nos Grupos 2 (64,4%), 3 (72,2%) e 4 (62,6%) (Tabela 5).

Tabela 5. Terapêutica médica e revascularização coronária intra-hospitalar

n	Total 2462	Grupo 1 <101 606	Grupo 2 [101-123[616	Grupo 3 [123-163[620	Grupo 4 ≥ 163 620	p
Aspirina (%)	96,3	96,0	96,6	97,4	95,3	0,247
Clopidogrel (%)	93,2	92,7	93,7	96,5	90,0	<0,001
Enoxaparina (%)	84,9	82,0	83,4	89,0	85,2	0,020
Inibidores IIb/IIIa (%)	20,6	20,0	19,0	22,6	20,8	0,453
Nitratos (%)	15,6	14,9	13,8	16,6	17,3	0,315
Betabloqueantes (%)	86,2	89,3	89,8	86,5	79,5	<0,001
Ant. Cálcio (%)	6,1	5,1	7,1	5,2	6,8	0,301
IECA (%)	87,4	89,4	91,7	87,3	81,5	<0,001
Estatina (%)	97,5	98,5	98,7	97,9	94,8	<0,001
Catecolaminas (%)	3,3	0,8	1,8	1,8	8,9	<0,001
Diuréticos (%)	27,8	21,3	19,0	30,5	40,3	<0,001
Uso de Stent (%)	61,9	46,8	64,4	72,2	62,6	<0,001

Ant. Cálcio: antagonistas dos canais de cálcio. IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

O tempo de internamento foi significativamente superior nos quartis de glicemia mais elevados (4,1 vs 4,4 vs 4,8 vs 5,8 dias; $p<0,001$) e durante este período registou-se uma maior prevalência de ICC no Grupo 4 e menor no Grupo 2 (34,8% vs 32,1% vs 35,1% vs 40,3%; $p=0,036$).

Relativamente ao prognóstico a curto prazo, verificou-se um aumento progressivo e significativo da mortalidade intra-hospitalar ao longo dos quartis de glicemia (Tabela 6), no entanto, a associação entre hiperglicemia na admissão e morte intra-hospitalar não manteve significado estatístico na análise multivariada (Tabelas 7 e 8). A mortalidade a 1 e a 2 anos foi

superior no Grupo 4 e a glicemia na admissão ≥ 163 mg/dL foi um preditor independente de mortalidade a longo prazo (Tabelas 7, 9 e 10).

Tabela 6. Mortalidade a curto e longo prazo

	Total	Grupo 1 <101	Grupo 2 [101-123[Grupo 3 [123-163[Grupo 4 ≥ 163	<i>p</i>
n	2462	606	616	620	620	
Mortalidade intra-hospitalar (%)	6,1	2,8	3,1	5,0	13,4	<0,001
Mortalidade a 1 ano (%)	5,2	3,9	4,8	4,1	9,2	0,008
Mortalidade a 2 anos (%)	6,8	6,0	5,4	5,0	12,3	<0,001

Tabela 7. Preditores de mortalidade intra-hospitalar

Preditores	<i>p</i> *	OR (IC a 95%)		
		OR	LI	LS
Glicemia (admissão): ≥ 101 e $< 123^{**}$ (mg/dL)	0,549	1,477	0,413	5,288
Glicemia (admissão): ≥ 123 e $< 163^{**}$ (mg/dL)	0,685	1,288	0,379	4,373
Glicemia (admissão): $\geq 163^{**}$ (mg/dL)	0,333	1,756	0,562	5,491
Sexo feminino	0,022	2,169	1,116	4,213
Classe Killip-Kimball máxima > 1	<0,001	8,337	3,617	19,214
Cateterismo prévio	0,040	0,349	0,128	0,952
Fração de ejeção global $\leq 41,5$ (%)	<0,001	4,019	2,047	7,889
Creatina cinase (máximo) ≥ 1443 (mg/dL)	<0,001	3,675	1,849	7,304
Creatinina (admissão) $\geq 1,115$ (mg/dL)	<0,001	4,166	2,041	8,507
Medicação inicial: nitratos	0,023	0,270	0,087	0,836
Medicação inicial: betabloqueantes	0,014	3,901	1,321	11,519
Medicação inicial: IECA	0,001	0,206	0,081	0,525
Medicação inicial: estatina	0,002	0,164	0,052	0,518

*Teste Wald

**Comparando com Glicemia (admissão) < 101 mg/dL

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 8. Preditores de mortalidade a 1 Ano

Preditores	p*	HR (IC a 95%)		
		HR	LI	LS
Glicemia (admissão): ≥ 101 e $< 123^{**}$ (mg/dL)	0,967	0,982	0,404	2,384
Glicemia (admissão): ≥ 123 e $< 163^{**}$ (mg/dL)	0,505	0,729	0,288	1,846
Glicemia (admissão): $\geq 163^{**}$ (mg/dL)	0,028	2,469	1,101	5,539
Idade ≥ 77 (anos)	$< 0,001$	3,513	1,841	6,703
Doença arterial periférica prévia	0,052	3,005	0,991	9,114
Frequência cardíaca ≥ 98 (b.p.m.)	0,017	2,333	1,165	4,671
ECG: bloqueio completo de ramo direito	0,001	3,894	1,760	8,617
Fração de ejeção global $\leq 40,5$ (%)	$< 0,001$	3,307	1,788	6,119
Medicação inicial: ácido acetilsalicílico	0,057	0,351	0,119	1,030
Creatina cinase-MB (admissão) $\geq 8,55$ (mg/dL)	0,019	2,252	1,142	4,441
Creatinina (admissão) $\geq 0,925$ (mg/dL)	0,040	2,231	1,039	4,791
Medicação alta: betabloqueantes	0,001	0,362	0,195	0,670

*Teste Wald

**Comparando com Glicemia (admissão) < 101 mg/dl

B.p.m.: batimentos por minuto. ECG: eletrocardiograma.

Tabela 9. Preditores de mortalidade a 2 Anos

Preditores	p*	HR (IC a 95%)		
		HR	LI	LS
Glicemia (admissão): ≥ 101 e $< 123^{**}$ (mg/dL)	0,069	0,547	0,285	1,048
Glicemia (admissão): ≥ 123 e $< 163^{**}$ (mg/dL)	0,052	0,503	0,251	1,006
Glicemia (admissão): $\geq 163^{**}$ (mg/dL)	0,002	0,322	0,157	0,664
Idade ≥ 77 (anos)	$< 0,001$	3,168	1,861	5,393
CABG prévia	0,038	2,542	1,052	6,140
Tensão arterial sistólica $\leq 112,5$ (mmHg)	0,041	1,767	1,023	3,053
ECG: ritmo sinusal	0,007	0,471	0,274	0,811
ECG: bloqueio completo de ramo direito	0,009	2,696	1,287	5,648
Fração de ejeção global $\leq 40,5$ (%)	$< 0,001$	4,117	2,474	6,852
Proteína C reactiva (admissão) $\geq 0,485$ (mg/dL)	0,008	2,635	1,292	5,371
Creatina cinase-MB (admissão) $\geq 8,55$ (mg/dL)	0,008	2,201	1,232	3,932
Creatinina (admissão) $\geq 0,975$ (mg/dL)	0,002	2,701	1,442	5,058
Medicação alta: betabloqueantes	0,008	0,489	0,287	0,832

*Teste Wald

**Comparando com Glicemia (admissão) < 101 mg/dL

CABG: coronary artery bypass grafting. ECG: eletrocardiograma.

Discussão

As perturbações do metabolismo da glicose são muito comuns em doentes com doença coronária e, muitas vezes, não são corretamente identificadas e tratadas até à ocorrência do primeiro evento coronário agudo. No contexto das SCA, a prevalência de dismetabolismos glucídicos é particularmente elevada, podendo atingir cerca de dois terços dos doentes na maioria das séries publicadas, e estimando-se que pelo menos 25% destes apresentam diabetes não previamente diagnosticada.^{1,4,17-21}

A evidência científica tem demonstrado que a hiperglicemia em doentes internados por SCA é um marcador de mau prognóstico a curto e longo prazo, em doentes com e sem história prévia de diabetes.⁴⁻¹⁴

Na população em estudo, foi demonstrada uma importante associação entre a glicemia na admissão e a mortalidade intra-hospitalar, a 1 e a 2 anos após a alta hospitalar. Estes dados estão de acordo com os resultados de um grande estudo observacional, que envolveu 141 860 doentes idosos admitidos por EAM,⁸ tendo mostrado uma relação praticamente linear entre os níveis de glicose na admissão e o risco de mortalidade aos 30 dias e um ano após enfarte.

Atualmente é aceite que a hiperglicemia na fase aguda de uma SCA representa mais do que uma simples descompensação metabólica. No doente não diabético, com um estado metabólico prévio normal, exigem-se níveis particularmente elevados de stresse para que se atinja o estado hiperglicémico, podendo assim a hiperglicemia traduzir a severidade e extensão da lesão miocárdica.^{10,22} No doente diabético, valores elevados de glicemia, no contexto de SCA, podem ser apenas a tradução de um mau controlo metabólico prévio e, por outro lado, exigem-se níveis de stresse inferiores para induzir essa descompensação metabólica.^{10,22}

No nosso estudo, os doentes com hiperglicemia apresentaram mais frequentemente EAMCSST e BCRE, elevação dos biomarcadores inflamatórios e de necrose miocárdica e

diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda, refletindo provavelmente maior severidade da lesão miocárdica.

Atualmente, não está estabelecido se a hiperglicemia é apenas um marcador ou um mediador de eventos adversos. Claramente, a hiperglicemia induzida pelo stresse após uma SCA pode refletir a severidade da lesão miocárdica, resultante de elevada produção de hormonas de contra-regulação, como catecolaminas, glucagina, cortisol e citocinas inflamatórias. Contudo, as evidências atuais sugerem que a hiperglicemia é um mediador de mau prognóstico, exacerbando diretamente a lesão miocárdica.²³⁻²⁵

A hiperglicemia aguda tem sido associada a uma série de efeitos adversos que contribuem para um pior prognóstico em doentes com SCA: disfunção endotelial, hiperreatividade plaquetar, ativação de citocinas, lipólise aumentada, aumento dos ácidos gordos livres, redução da glicólise, aumento do stresse oxidativo (aumento da apoptose miocárdica), comprometimento da função microcirculatória, secreção alterada de insulina, insulinoresistência e alteração da captação de glicose estimulada pela insulina, contribuindo, desta forma, para o aumento do consumo de oxigénio e agravamento da isquemia miocárdica.^{23,24,26}

Marfella *et al.*²⁵ demonstraram uma associação entre marcadores imunes inflamatórios e prognóstico funcional cardíaco em doentes que sofreram um primeiro EAM não complicado. Estes autores mostraram que a hiperglicemia de stresse aumenta os marcadores inflamatórios como a PCR e IL-18, potencia a atividade de células T citotóxicas e aumenta a estimulação imune ao diminuir a expressão de células T implicadas na limitação do processo imune. O processo imune inflamatório aumentado aparenta ser um dos mecanismos que liga a hiperglicemia aguda a um pior prognóstico cardíaco em doentes com EAM.

No nosso trabalho, a hiperglicemia na admissão após EAM foi um preditor independente de mortalidade a longo prazo (1 e 2 anos), mas, ao contrário do esperado, não foi um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar.

Existem trabalhos que indicam uma relação entre os níveis de glicemia na admissão e a mortalidade a longo prazo, sugerindo que a hiperglicemia na admissão não está apenas relacionada com o stresse, mas identifica doentes com alto risco de mortalidade cardiovascular.¹⁰

Várias explicações podem ser consideradas para esta evidência. Alguns doentes sem história conhecida de diabetes, que desenvolvem hiperglicemia em situações de stresse, são na realidade diabéticos ou apresentam anomalias da tolerância à glicose não previamente diagnosticadas e tratadas e, desta forma, representam uma população de elevado risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares no futuro.^{1,27}

Os estudos *Euro Heart Survey*^{1,28} e *China Heart Survey*,²⁰ que incluíram doentes com doença coronária aguda e estável, detetaram perturbações do metabolismo da glicose em cerca de três quartos da população envolvida. De acordo com os dados do *Euro Heart Survey*,¹ aproximadamente um terço dos doentes tinha diabetes conhecida no início do estudo e, entre os doentes sem diabetes conhecida, a PTGO revelou que menos de metade apresentava metabolismo glucídico normal (37% pré-diabetes e 18% diabetes *de novo*).

De acordo com os nossos dados, os valores de glicemia determinados 120 minutos após a realização da PTGO, nos doentes sem diagnóstico prévio de diabetes, aumentaram progressivamente ao longo dos quartis de glicemia e foram em média superiores a 140 mg/dL em todos os quartis considerados. Desta forma, podemos concluir que um elevado número de doentes apresentava um distúrbio do metabolismo da glicose, que não tinha sido previamente identificado.

Está estabelecido que o risco cardiovascular associado à hiperglicemia no momento da admissão por SCA se verifica igualmente para valores de glicemia inferiores aos da diabetes *mellitus*, sendo conhecido também que o risco cardiovascular se relaciona de forma proporcional ao valor da glicemia.²⁹

Tendo em conta que as recomendações para a abordagem terapêutica da diabetes e pré-diabetes no contexto das SCA são recentes^{30,31} e que o estudo inclui doentes internados por EAM ao longo da última década, pode-se presumir que a maioria dos doentes com estas alterações não foi medicada com terapêutica hipoglicemiante após a alta hospitalar, facto que pode ter justificado o mau prognóstico a longo prazo.

Os nossos dados sublinham a importância da avaliação e otimização dos valores de glicemia na fase aguda de uma SCA, promovendo a sua rápida normalização e manutenção ao longo do período de internamento, de forma a melhorar o prognóstico intra-hospitalar desta população de doentes.^{22,30,31}

Por outro lado, este trabalho mostra de uma forma clara que, para melhorar o prognóstico a longo prazo, é fundamental a identificação precoce dos distúrbios do metabolismo da glucose, com realização da PTGO em todos os doentes não previamente conhecidos como diabéticos, e instituição de uma abordagem terapêutica integrada da diabetes e pré-diabetes a longo prazo, que deve ser definida e promovida antes da alta hospitalar.^{22,30,31}

Limitações

Na nossa base de dados não existia informação disponível quanto à duração da diabetes *mellitus*, assim como dados sobre os agentes hipoglicemiantes prescritos e sobre o controlo da diabetes em dois anos de seguimento.

Não foi possível obter informação quanto a reações adversas à terapêutica farmacológica prescrita, o que seria um dado relevante na interpretação das taxas de prescrição.

Conclusão

Este estudo sugere que a hiperglicemia na admissão é um marcador de mau prognóstico a curto e a longo prazo numa população internada por EAM, sendo um preditor independente de mortalidade a longo prazo.

Estes dados reforçam a necessidade de otimização da abordagem das perturbações do metabolismo da glicose em todas as fases da doença coronária, instável e estável, de forma a melhorar o prognóstico desta população de doentes.

Agradecimentos

Agradeço ao meu Orientador Professor Doutor Pedro Monteiro, pela oportunidade que me deu de desenvolver este trabalho, à minha Co-Orientadora Dr.^a Sílvia Monteiro, pela constante disponibilidade e ajuda ao longo da realização do mesmo, e a toda a equipa da UCIC do Serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Referências Bibliográficas

1. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
2. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenestrand U, for the Register of Information Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short and long-term mortality after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. A time trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007;93:1577-1583.
3. Wahlberg F, Intravenous glucose tolerance in myocardial infarction, angina pectoris and intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1966;80(suppl.453):61.
4. Monteiro S, António N, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência L. Glycaemia at admission: the metabolic “echocardiography” in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:164-168.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
6. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-1754.
7. Stranders I, Diamant M, van Gelder ER, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004;164:982-988.

8. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.
9. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Ikeda Y, Shirai M, Hiraoka H, Inoue T, Saito F, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814-820.
10. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:155-159.
11. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754-760.
12. Sinnaeve R, Steg G, Fox A, Van de Werf F, Montalescot G, Granger B, Knobel E, Anderson A, Dabbous H, Avezum A; GRACE Investigators. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2009;169:402-409.
13. Kosiborod M, Inzucchi S, Krumholz H, Xiao L, Jones P, Fiske S, Masoudi F, Marso S, Spertus J. Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk. *Circulation* 2008;117:1018-1027.

14. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. The magnitude of the variation in glycemia: a new parameter for risk assessment in acute coronary syndrome? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1099-1108.
15. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2012;33:2569-2619.
16. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2011;32:2999-3054.
17. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
18. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
19. Monteiro P. Contribuição para o estudo do impacto cardiovascular dos distúrbios glucídicos e sua terapêutica em modelos animais e humanos. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2007.

20. Hu DY, Pan CY, Yu JM: The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006;27:2573-2579.
21. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J* 2006;27:2413-2419.
22. Monteiro S, Monteiro P, Providência LA. Optimização do controlo glicémico no contexto de EAM: estado da arte e proposta de um protocolo de insulino-terapia intensiva. *Rev Port Card.*
23. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:328-331.
24. Nesto R. Diabetes, Hyperglycaemia and The Cardiologist: A Call to Action for Optimizing Care. *Rev Cardiovasc Med.* 2006;7(Suppl.2):S:1-2.
25. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al. Effects of stress hyperglycaemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care.* 2003;26:3129-3135.
26. Zarich S, Nesto R. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007;115:e436-e439.
27. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;25:1990-1997.
28. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary

artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-77.

29. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-240.
30. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *European Heart Journal Supplements*. 2007;9(Supplement C):C3-C74.
31. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013;34:3035-3087.