



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO PAULO FIADEIRO SEQUEIRA**

***ABORDAGEM DA HIPERGLICÉMIA NA ADMISSÃO  
HOSPITALAR EM SÍNDROMES CORONÁRIOS  
AGUDOS: VALOR PROGNÓSTICO E DECISÃO  
TERAPÊUTICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR PEDRO FILIPE LOPES DA SILVA MONTEIRO**

**MARÇO/2011**

**ABORDAGEM DA HIPERGLICÉMIA NA ADMISSÃO  
HOSPITALAR EM SÍNDROMES CORONÁRIOS  
AGUDOS: VALOR PROGNÓSTICO E DECISÃO  
TERAPÊUTICA**

**ARTIGO DE REVISÃO**

JOÃO PAULO FIADEIRO SEQUEIRA

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Tlm: +351 912 576 085

Email: joaopfsequeira@gmail.com

*Aos meus pais*

# **Índice**

<b>Resumo</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>7</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>8</b>
<b>1.Introdução</b>	<b>9</b>
<b>2.Relação Entre a Ocorrência de Hiperglicémia e o Prognóstico Após SCA</b>	<b>13</b>
<b>3. Fisiopatologia da Hiperglicémia em SCA</b>	<b>22</b>
<b>4. Relação Entre a Terapêutica Intensiva com Insulina, o Controlo Metabólico e o Prognóstico Após SCA</b>	<b>27</b>
<b>5. Abordagem Terapêutica da Hiperglicémia em SCA</b>	<b>40</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>42</b>
<b>Referências</b>	<b>43</b>

## Resumo

Em doentes hospitalizados por síndromes coronárias agudas, a hiperglicémia é comum e encontra-se associada a um aumento significativo das taxas de mortalidade, a curto e a longo prazo.

Os mecanismos pelos quais a hiperglicémia condiciona um prognóstico desfavorável não se encontram completamente esclarecidos, permanecendo controverso o papel dos elevados valores glicémicos enquanto mediadores ou marcadores de mau prognóstico.

Os objectivos do presente artigo de revisão são os de estabelecer a associação existente entre valores glicémicos elevados na admissão de doentes por síndromes coronárias agudas e o prognóstico adverso concomitante, bem como o de determinar de que forma o controlo metabólico intensivo se associa a um prognóstico mais favorável nestes doentes.

A hiperglicémia na admissão de doentes com síndromes coronárias agudas pode ocorrer em doentes com e sem história prévia de diabetes mellitus, sendo que nestes pode ocorrer como consequência de anomalias da regulação da glicose ou como resultado de uma resposta transitória de *stress*, através da ativação do sistema nervoso simpático.

Diversos estudos clínicos randomizados foram desenvolvidos por forma a obter um conhecimento aprofundado sobre o possível impacto de um controlo metabólico rigoroso ao nível do prognóstico destes doentes, utilizando para o efeito diversas estratégias de insulino-terapia intensiva.

A partir dos resultados destes estudos pode concluir-se que em doentes hiperglicémicos com síndromes coronárias agudas, um controlo metabólico rigoroso deverá estar associado a um prognóstico mais favorável, sendo este obtido predominantemente através do controlo da hiperglicémia, independentemente do tipo de terapêutica instituída.

**Palavras-Chave:** hiperglicemia, síndromes coronárias agudas, prognóstico, controle metabólico, insulina

## **Abstract**

Hyperglycemia is common and associated with markedly increased on short- and long-term mortality rates in hospitalized patients with acute coronary syndromes.

The physiological mechanisms responsible for poor outcomes associated with the hyperglycemia are not completely understood and it has yet to be established whether high blood glucose levels are a direct mediator of adverse outcomes in acute coronary syndromes patients or just a marker of greater disease severity.

This revision article aims to establish the association between high blood glucose levels at admission and the worst prognosis in patients with acute coronary syndromes as well as to determine whether intensive metabolic control improves patient prognosis.

Hyperglycemia at admission may occur in patients with and without a history of diabetes. In non-diabetic patients, high blood glucose levels could be present as a consequence of abnormal glucose regulation or may also represent a transient stress response mediated through the activation of the sympathetic nervous system.

Several randomized clinical trials of glucose control have been planned and carried out to explore the possible benefits of an insulin-based management in these patients.

From the results of these studies one can conclude that in hyperglycemic patients with acute coronary syndromes, a meticulous metabolic control is associated with improved prognosis, which is achieved mainly through the control of hyperglycemia independently of the kind of therapy administered.

**Keywords:** hyperglycemia, acute coronary syndrome, prognosis, metabolic control, insulin

## **Lista de Abreviaturas**

SCA – Síndromes Coronárias Agudas

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

CCP – *Cooperative Cardiovascular Project*

CREATE-ECLA – *Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation-Estudios Clínicos Latino America*

HI-5 – *Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction*

DIGAMI – *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

NICE-SUGAR – *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation*

## 1. Introdução

A doença arterial coronária associa-se a elevada mortalidade e morbidade e constitui a manifestação mais prevalente das doenças cardiovasculares, presentemente líderes em termos de mortalidade nos países industrializados.

As apresentações clínicas da cardiopatia isquémica incluem a isquémia silenciosa, a angina de peito estável, a angina instável, o enfarte do miocárdio, a insuficiência cardíaca e a morte súbita. Os doentes com dor torácica representam uma elevada proporção das hospitalizações agudas ao nível dos cuidados de Saúde. A distinção dos doentes com síndromes coronárias agudas (SCA) dentro do vasto conjunto dos admitidos por suspeita de dor cardíaca, representa um desafio diagnóstico, especialmente naqueles sem sintomatologia típica ou alterações electrocardiográficas.

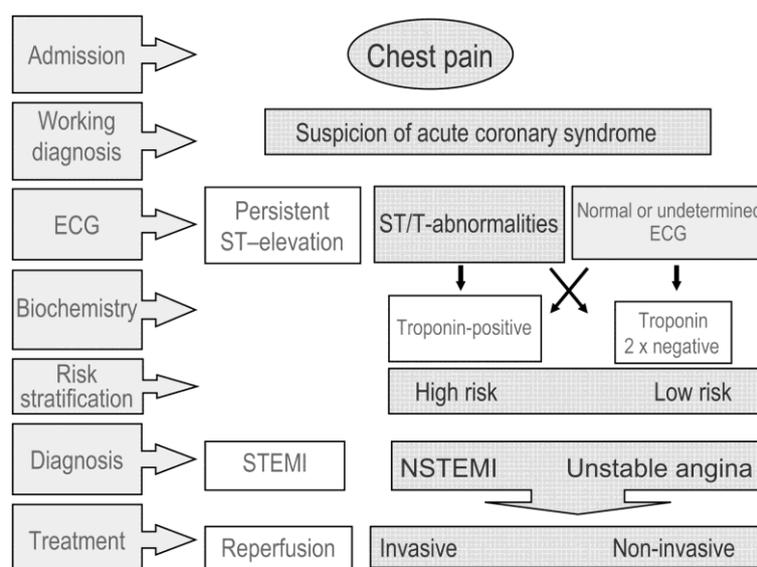
Encontra-se atualmente identificado o mecanismo fisiopatológico subjacente às diferentes apresentações clínicas de SCA. A rotura ou erosão de placa aterosclerótica, com diferentes graus de trombose e embolização distal, condiciona uma diminuição da perfusão e consequente isquémia miocárdica.

A precordialgia é o sintoma cardinal que inicia a investigação diagnóstica em SCA, sendo a sua classificação baseada em achados electrocardiográficos. Desta forma, duas categorias de doentes podem ser identificadas: doentes com toracalgia aguda típica e elevação persistente (superior a 20 min) do segmento ST e doentes com toracalgia aguda sem elevação persistente do segmento ST. Os primeiros são designados por SCA com elevação persistente do segmento ST, o que geralmente se encontra associado a oclusão total ao nível da artéria coronária acometida. A maioria destes doentes vão eventualmente desenvolver enfarte agudo do miocárdio (EAM) com elevação persistente do segmento ST, sendo o objectivo terapêutico nestes doentes o de obter uma rápida, completa e sustentada reperfusão através de

angioplastia primária ou terapêutica fibrinolítica. (Bassand *et al.*, 2007; Van de Werf *et al.*, 2008)

Os segundos podem apresentar infradesnivelamento persistente ou transitório do segmento ST, inversão, aplanamento ou pseudo-normalização da onda T ou simplesmente não apresentar alterações electrocardiográficas na admissão. Nestes doentes, a abordagem inicial compreenderá o alívio da isquémia e sintomas, a monitorização do doente através da realização de electrocardiogramas sucessivos e a medição repetida dos marcadores de necrose miocárdica. Na admissão, o diagnóstico diferencial de SCA sem supradesnivelamento do segmento ST será baseado no doseamento dos biomarcadores de necrose miocárdica, sendo que os seus níveis mais elevados diferenciam os doentes com EAM sem supradesnivelamento do segmento ST dos portadores de angina instável.

Pelo exposto acima, podemos considerar que a definição de EAM envolve diversos parâmetros relacionadas com características da apresentação clínica, achados electrocardiográficos, doseamentos bioquímicos ou evidências patológicas.



**Figura 1.** O espectro dos SCA

(Adaptado de Bassand *et al.*, 2007)

O presente artigo de revisão tem por objectivo estabelecer a relação existente entre a presença de hiperglicémia na admissão hospitalar de doentes com SCA e o prognóstico destes doentes. Apesar da definição exata de hiperglicémia não se encontrar definitivamente estabelecida no presente contexto, diversos estudos epidemiológicos demonstraram que níveis glicémicos na admissão superiores a 140 mg/dL (definição de hiperglicémia utilizada pela *American Heart Association*) se encontram presentes em 25% a 50% dos doentes admitidos por SCA. (Capes *et al.*, 2000; Wahab *et al.*, 2002; Kosiborod *et al.*, 2005)

A hiperglicémia, no momento da admissão hospitalar após SCA, além de muito frequente, constitui importante marcador de mau prognóstico clínico a curto e a longo prazo, em doentes com e sem história prévia de diabetes mellitus. (Capes *et al.*, 2000; Wahab *et al.*, 2002; Iwakura *et al.*, 2003; Stranders *et al.*, 2004; Ishihara *et al.*, 2005; Kosiborod *et al.*, 2005; Monteiro *et al.*, 2010)

Os doentes diabéticos apresentam elevada incidência de SCA, correspondendo a um número superior a 20% do total dos doentes admitidos por EAM. (Bartnik *et al.*, 2004)

Na verdade, a doença arterial coronária constitui a principal causa de mortalidade e morbidade nestes doentes, que apresentam um risco duas a três vezes superior de a desenvolver, encontrando-se associada a pior prognóstico comparativamente à restante população. (Laakso, 1999)

A associação de doença arterial coronária e diabetes mellitus confere, portanto, ao seu portador, um risco particularmente elevado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Contudo, mesmo os doentes diabéticos sem história prévia de EAM comportam um risco de enfarte similar ao de doentes não diabéticos que hajam sofrido anterior EAM. (Haffner *et al.*, 1998)

Os doentes hiperglicémicos sem história prévia de diabetes mellitus encontram-se, como vimos, igualmente associados a um aumento do risco de mortalidade após SCA. Encontra-se atualmente reconhecido que as anomalias da regulação da glicose, referentes a um estado metabólico intermédio entre homeostase normal da glicose e diabetes, são frequentes entre os doentes admitidos por EAM, mesmo na ausência de diagnóstico prévio de diabetes mellitus. (Norhammar *et al.*, 2002; Bartnik *et al.*, 2004)

A ocorrência de hiperglicémia na admissão, embora muitas vezes refletindo a presença de anormalidades persistentes e não previamente diagnosticadas ao nível do controlo metabólico, pode em alternativa ser consequência do desencadear de processos neurohormonais, resultando numa resposta transitória de *stress* metabólico através da ativação do sistema nervoso simpático com consequente libertação de catecolaminas e cortisol a nível suprarrenal. Os seus efeitos resultam no aumento das concentrações plasmáticas de glicose, ácido láctico e ácidos gordos livres, bem como no aumento da insulinoresistência.

Os mecanismos através dos quais a hiperglicémia condiciona um prognóstico desfavorável após SCA não se encontram esclarecidos na sua totalidade, permanecendo controverso o verdadeiro papel desempenhado pela hiperglicémia, enquanto marcador ou mediador de mau prognóstico. Evidências recentes sugerem, no entanto, que a hiperglicémia atua exacerbando diretamente a lesão miocárdica, constituindo-se desta forma como mediador de um prognóstico negativo.

Tendo por base a relação existente entre a ocorrência de hiperglicémia em doentes com SCA e o prognóstico adverso associado, diversos ensaios clínicos randomizados foram desenvolvidos, tendo por objectivo estudar de que forma o controlo metabólico intensivo se associa a um prognóstico mais favorável nestes doentes.

## 2. Relação Entre a Ocorrência de Hiperglicémia e o Prognóstico Após SCA

De acordo com a literatura, a hiperglicémia no momento da admissão hospitalar após SCA é frequente e constitui importante marcador de mau prognóstico clínico, resultando num aumento da taxa de mortalidade e complicações intra-hospitalares. (Capes *et al.*, 2000; Wahab *et al.*, 2002; Foo *et al.*, 2003; Iwakura *et al.*, 2003; Stranders *et al.*, 2004; Ishihara *et al.*, 2005; Kosiborod *et al.*, 2005; Monteiro *et al.*, 2009a; Monteiro *et al.*, 2010)

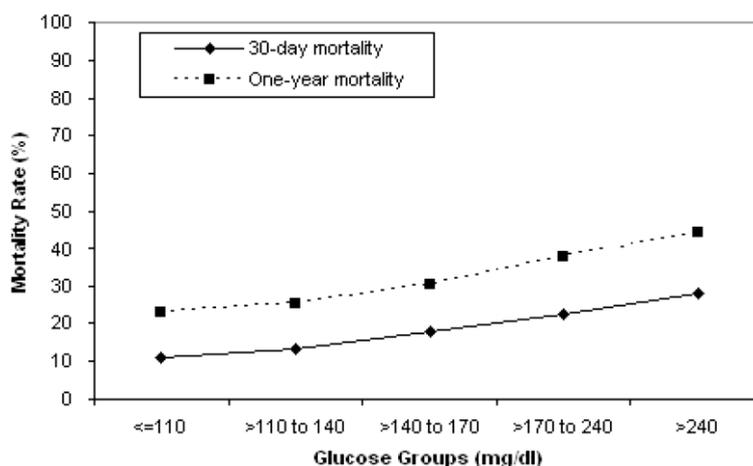
Embora alguns doentes admitidos por EAM possam experimentar a resolução da hiperglicémia durante o período de internamento, na maior parte dos casos, contudo, a hiperglicémia persiste pela totalidade da hospitalização. A relação entre valores glicémicos elevados e o aumento do risco de mortalidade foi demonstrada através de diversos estudos clínicos, sendo os valores glicémicos na admissão aqueles mais cuidadosamente avaliados.

Numa meta-análise de 15 estudos, Capes *et al.* analisaram as taxas de mortalidade intra-hospitalar e insuficiência cardíaca congestiva em doentes admitidos por EAM. O estudo demonstrou um aumento do risco de morte após EAM 3,9 vezes superior em doentes não diabéticos cujos valores glicémicos na admissão se situaram entre 110 mg/dL e 144 mg/dL, quando comparados com doentes não diabéticos normoglicémicos. Valores glicémicos na admissão superiores ao intervalo de 144-180 mg/dL encontraram-se associados a um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva ou choque cardiogénico em doentes não diabéticos. Em doentes diabéticos valores glicémicos na admissão iguais ou superiores a 180 mg/dL encontraram-se associados a um aumento de 70% ao nível do risco de morte intra-hospitalar, quando comparados com valores normoglicémicos. (Capes *et al.*, 2000)

Foo *et al.* demonstraram a existência de uma relação quase linear entre os valores de glicémia na admissão e a ocorrência de complicações *major* (disfunção ventricular esquerda

ou morte cardíaca) em doentes admitidos por SCA. Foram estudados 2 127 doentes com EAM ou angina instável, estratificados em 4 grupos segundo os valores glicémicos na admissão correspondentes. Apesar da relação quase linear verificada, o risco de desenvolvimento de complicações demonstrou-se mais elevada nos doentes com valores glicémicos superiores a 180 mg/dL. O impacto prognóstico dos valores glicémicos na admissão foi independente do diagnóstico prévio de diabetes mellitus e não diferiu significativamente entre os doentes com EAM ou angina instável. (Foo *et al.*, 2003)

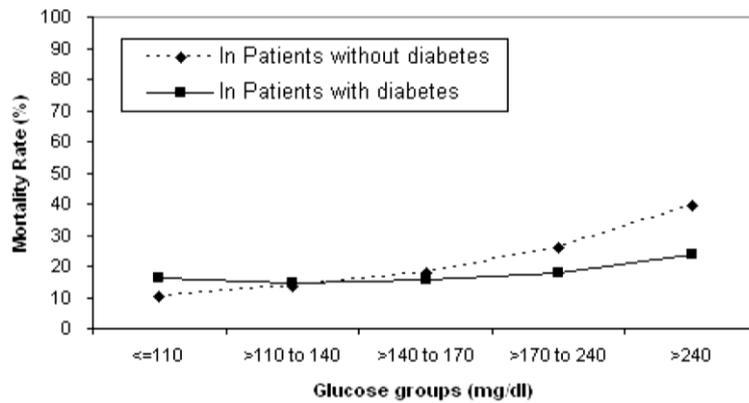
O *Cooperative Cardiovascular Project* (CCP) estudou a relação existente entre valores glicémicos na admissão e mortalidade num conjunto de 141 680 doentes idosos diabéticos e não diabéticos admitidos por EAM. O valor médio de glicémia na admissão foi de 150 mg/dL, sendo que 30,4% dos doentes envolvidos apresentavam diagnóstico prévio de diabetes mellitus. Os resultados do estudo demonstram que valores superiores de glicémia na admissão se associaram a sucessivos aumentos das taxas de mortalidade aos 30 dias e a 1 ano. Como demonstrado na Figura 2, para valores glicémicos iguais ou inferiores a 110 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 11,0% e 22,8% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente, enquanto para valores glicémicos superiores a 240 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 27,8% e 44,6% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente. (Kosiborod *et al.*, 2005)



**Figura 2.** Associação entre mortalidade e valores glicémicos na admissão

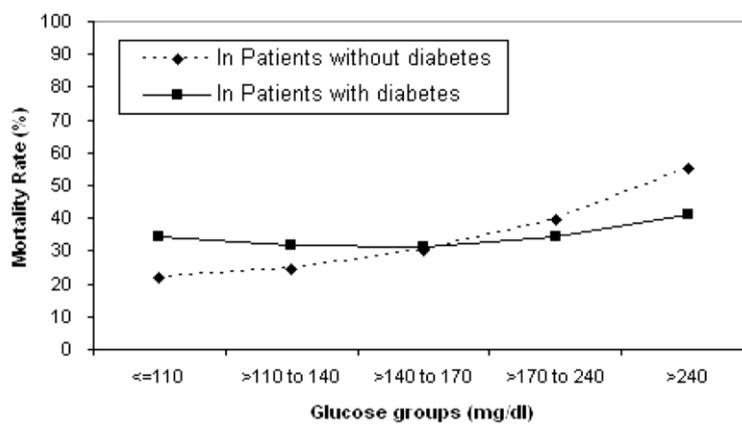
(Adaptado de Kosiborod *et al.*, 2005)

O risco de mortalidade associada aos valores glicémicos na admissão foi, contudo, distinto entre os doentes diabéticos e não diabéticos. Nos doentes não diabéticos registou-se uma associação graduada entre valores elevados de glicémia e o aumento em termos de mortalidade, tendo-se verificado que para valores glicémicos iguais ou inferiores a 110 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 10,0% e 22,0% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente, enquanto para valores glicémicos superiores a 240 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 39,0% e 55,0% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente. Esta relação não se verificou, porém, ao nível dos doentes diabéticos, em que para valores glicémicos iguais ou inferiores a 110 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 16,0% e 35,0% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente, enquanto para valores glicémicos superiores a 240 mg/dL as taxas de mortalidade foram de 24,0% e 41,0% aos 30 dias e 1 ano, respectivamente, como representado pelas Figuras 3 e 4.



**Figura 3.** Associação entre mortalidade aos 30 dias e valores glicêmicos na admissão em doentes com e sem diabetes mellitus

(Adaptado de Kosiborod *et al.*, 2005)



**Figura 4.** Associação entre mortalidade a 1 ano e valores glicêmicos na admissão em doentes com e sem diabetes mellitus

(Adaptado de Kosiborod *et al.*, 2005)

Na generalidade, valores glicémicos superiores foram associados a elevações significativamente maiores ao nível do risco de mortalidade aos 30 dias e 1 ano em doentes não diabéticos, comparativamente àqueles com o diagnóstico prévio de diabetes mellitus.

Como conclusão, este estudo salienta a relação linear existente entre a ocorrência de hiperglicémia na admissão e o aumento do risco de mortalidade após EAM em doentes sem história prévia de diabetes mellitus. Em contraste, níveis elevados de glicose não se encontraram associados a um aumento do risco relativo de mortalidade em doentes diabéticos, excepto quando na presença de hiperglicémia severa.

De um modo semelhante, Monteiro *et al.* demonstraram uma associação significativa entre os valores glicémicos na admissão hospitalar em doentes com SCA e a mortalidade intra-hospitalar, aos 30 dias e aos 3 anos. O estudo incluiu 1 149 doentes divididos em 4 grupos de acordo com os respectivos valores glicémicos na admissão, sendo posteriormente analisados os resultados em separado dos subgrupos de doentes com e sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus. A hiperglicémia na admissão revelou-se marcador de mau prognóstico a curto e a longo prazo, particularmente ao nível dos doentes não diabéticos, sendo igualmente um fator preditivo independente de mortalidade intra-hospitalar. (Monteiro *et al.*, 2010)

Verifica-se desta forma que elevados valores glicémicos na admissão condicionam um impacto prognóstico distinto em doentes diabéticos e não diabéticos. Uma explicação possível para esta evidência é a de que alguns doentes hiperglicémicos admitidos por EAM sem história prévia de diabetes mellitus, particularmente aqueles com valores glicémicos superiores a 240 mg/dL, sejam na realidade diabéticos ou apresentem anomalias da regulação da glicose, não previamente diagnosticadas e adequadamente controlados, representando assim uma população de alto risco. Alguns estudos sugerem que pelo menos 25% dos doentes

admitidos por EAM correspondam a doentes diabéticos não previamente diagnosticados. (Norhammar *et al.*, 2002)

Por outro lado, é também possível que um maior grau de *stress* seja necessário para o doente não diabético atingir o mesmo estado hiperglicémico que o seu correspondente diabético, podendo desta forma a hiperglicémia traduzir a severidade e extensão da lesão miocárdica.

Resultados de diversos ensaios clínicos randomizados permitiram também demonstrar de forma clara a existência da associação entre valores glicémicos na admissão elevados e o seu impacto negativo no prognóstico a curto e a longo prazo em doentes hospitalizados por SCA. No *Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation-Estudios Clínicos Latino America (CREATE-ECLA)*, a taxa de mortalidade aos 30 dias foi de 6,6%, 8,5% e 14% nos subgrupos de doentes com valores glicémicos na admissão inferiores a 126 mg/dL, entre 126 mg/dL e 144 mg/dL e iguais ou superiores a 144 mg/dL, respectivamente. (Mehta *et al.*, 2005)

Além do impacto descrito em termos de mortalidade, valores glicémicos elevados na admissão encontram-se associados a diferentes complicações em doentes com EAM tais como a ocorrência do fenómeno de *no-reflow* após realização de terapêutica de reperfusão, disfunção ventricular esquerda ou taxas superiores de insuficiência cardíaca. (Ishihara *et al.*, 2003; Iwakura *et al.*, 2003)

A maioria dos estudos desenvolvidos nesta área privilegiou o valor prognóstico da glicémia na admissão hospitalar. Contudo, este representa apenas uma medida isolada no tempo, não representando portanto a exposição global a valores elevados de glicémia durante o internamento. Desta forma, assume particular importância a avaliação dos valores

glicémicos durante a hospitalização, em virtude da associação registada entre o controlo metabólico neste período e o prognóstico destes doentes.

Kosiborod *et al.* demonstraram a existência de uma poderosa associação entre os valores médios de glicémia durante o internamento e a mortalidade intra-hospitalar. O estudo envolveu a realização de múltiplas leituras dos valores glicémicos ao longo da hospitalização de 16 871 doentes com EAM, tendo os valores sido registados em 3 intervalos de tempo distintos: primeiras 24 horas, primeiras 48 horas e durante todo o internamento. Foi demonstrado que a persistência da hiperglicémia durante o internamento se relaciona melhor com as taxas de mortalidade comparativamente aos valores glicémicos na admissão isoladamente. A hiperglicémia persistente constituiu, portanto, um melhor discriminador de mortalidade do que os valores isolados de glicémia na admissão em doentes internados por EAM. (Kosiborod *et al.*, 2008)

De um modo semelhante, Svensson *et al.* demonstraram que doentes diabéticos com SCA, cujos valores glicémicos mais baixos durante a hospitalização foram iguais ou superiores a 120 mg/dL registaram um aumento de 48% ao nível do risco relativo de mortalidade aos 2 anos comparativamente aos doentes cujos valores glicémicos mais baixos se situaram entre 56 e 119 mg/dL, sendo esta relação independente dos valores glicémicos na admissão. (Svensson *et al.*, 2005)

O estudo *Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction* (HI-5) demonstrou igualmente uma associação entre os níveis médios glicémicos nas primeiras 24 horas e a mortalidade em doentes admitidos por EAM. Os doentes com níveis médios de glicémia iguais ou superiores a 146 mg/dL nas primeiras 24 horas de tratamento apresentaram uma mortalidade aos 3 e 6 meses de 9% e 11%, respectivamente, enquanto os doentes com níveis

médios de glicémia iguais ou inferiores a 144 mg/dL, apresentaram uma mortalidade de 2% aos 3 e 6 meses. (Cheung *et al.*, 2006)

Por outro lado, Suleiman *et al.* estudaram a relação entre os níveis de glicémia em jejum e a mortalidade aos 30 dias num conjunto de 735 doentes não diabéticos com EAM. Os valores glicémicos em jejum foram medidos durante as primeiras 24 horas de internamento, sendo medidos também os valores glicémicos na admissão. Verificou-se um aumento das taxas de mortalidade ao nível dos doentes com elevação dos valores de glicémia em jejum comparativamente aos doentes com valores normais. Nos doentes com valores glicémicos em jejum elevados, as taxas de mortalidade aumentaram de forma gradual com o aumento dos valores glicémicos. O estudo concluiu que, embora elevações glicémicas ao nível da admissão ou em jejum constituam importantes fatores preditivos de mortalidade quando utilizados isoladamente, valores elevados de glicémia em jejum foram melhores fatores preditivos de mortalidade a curto prazo em doentes não diabéticos com EAM. (Suleiman *et al.*, 2005)

O efeito da variação da glicémia entre a admissão hospitalar e as primeiras 24 horas de internamento foi avaliado por Goyal *et al.*, numa análise retrospectiva de 1 469 doentes hiperglicémicos admitidos por EAM. A análise resultou na observação de uma diminuição do risco de mortalidade aos 30 dias associada à queda dos valores glicémicos, igual ou superior a 30 mg/dL, ao longo das primeiras 24 horas de hospitalização. (Goyal *et al.*, 2006)

A relação entre os valores glicémicos e a ocorrência de prognóstico adverso pode também ser estudada durante o internamento de doentes admitidos por SCA através da magnitude da variação da glicémia. Monteiro *et al.* (2009) avaliaram o impacto da magnitude da variação glicémica durante o internamento em doentes diabéticos e não diabéticos, ao nível do prognóstico a curto e a longo prazo. Os resultados do estudo sugerem que a magnitude da

variação constitui um fator preditivo independente de mortalidade nos 18 meses posteriores à alta clínica apenas em doentes não diabéticos. (Monteiro *et al.*, 2009b)

Após a análise da evidência atual, torna-se adequado concluir pela associação existente entre valores glicêmicos elevados, na admissão hospitalar e durante o internamento, e o prognóstico adverso associado em doentes hospitalizados com SCA, sendo o impacto prognóstico distinto em doentes com e sem história prévia de diabetes mellitus.

### 3. Fisiopatologia da Hiperglicémia em SCA

Apesar da verificação da ocorrência de um prognóstico adverso em doentes hiperglicémicos com SCA, permanece controverso o verdadeiro papel da hiperglicémia na sua relação com o prognóstico desfavorável nestes doentes. A hiperglicémia de *stress* após EAM reflete a severidade da lesão miocárdica, funcionando desta forma como marcador prognóstico. Por outro lado, múltiplas evidências recentes sugerem ser a hiperglicémia diretamente prejudicial, exacerbando a lesão miocárdica, assumindo assim o papel de mediador de mau prognóstico.

Torna-se portanto relevante a identificação dos possíveis mecanismos fisiopatológicos pelos quais elevados níveis glicémicos desenvolvem os seus efeitos nocivos ao nível do miocárdio em isquémia.

Diversos estudos demonstraram, *in vitro* e em modelos animais, a associação entre valores glicémicos elevados e a ocorrência de disfunção microcirculatória, inflamação vascular, disfunção endotelial, produção de espécies reativas de oxigénio e o estabelecimento de um estado pró-trombótico.

A hiperglicémia induzida por *stress* resulta da produção aumentada de hormonas de contra-regulação (catecolaminas e cortisol) e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6). As hormonas de contra-regulação são responsáveis pelo aumento da insulinoresistência, aumento da produção de glicose (glicogenólise e neoglicogénese), aumento da produção de ácidos gordos livres (lipólise), catabolismo de proteínas e diminuição da secreção de insulina. Por outro lado, a hiperglicémia resultante tende a agravar a deficiência da secreção de insulina pancreática pelo seu efeito de glicotoxicidade. A combinação de insulinopenia relativa e insulinoresistência, em situações de isquémia, obriga o miocárdio a utilizar ácidos gordos livres como substrato energético em virtude da

diminuição da captação de glicose pelo músculo cardíaco. A diminuição da utilização de glicose aumenta o consumo de oxigénio pelo miocárdio, o que potencia o agravamento da lesão isquémica.

A hiperglicémia apresenta numerosos efeitos ao nível do sistema cardiovascular. Kersten *et al.* demonstraram uma diminuição da circulação colateral e um aumento da região de enfarte na presença de hiperglicémia severa. A redução do fluxo sanguíneo coronário estaria relacionada com a presença de elevados níveis glicémicos na medida em que estes reduzem a disponibilidade de óxido nítrico, regulador do fluxo ao nível da circulação colateral coronária. (Kersten *et al.*, 2001)

Outros estudos em animais revelaram que eventos agudos de hiperglicémia se associam a uma diminuição do pré-condicionamento isquémico ao mesmo tempo que promovem a apoptose miocárdica. (Kersten *et al.*, 1998; Ceriello *et al.*, 2002)

Outras alterações cardiovasculares registadas na presença de hiperglicémia prendem-se com elevações ao nível da pressão arterial ou irregularidades electrocardiográficas.

Diversos estudos, por outro lado, identificaram em doentes hiperglicémicos várias anormalidades ao nível da hemostase favorecedoras de eventos trombóticos. Na realidade, eventos agudos de hiperglicémia induzem o encurtamento da semivida de fibrinogénio e o aumento dos níveis de fibrinopeptídeo A, fator VII e de agregação plaquetar. (Ceriello, 2005)

Undas *et al.* observaram o aumento da formação de trombina e o aumento da ativação plaquetar ao nível da lesão vascular, bem como maior resistência à fibrinólise em doentes hiperglicémicos com EAM, com e sem história prévia de diabetes mellitus. (Undas *et al.*, 2008)

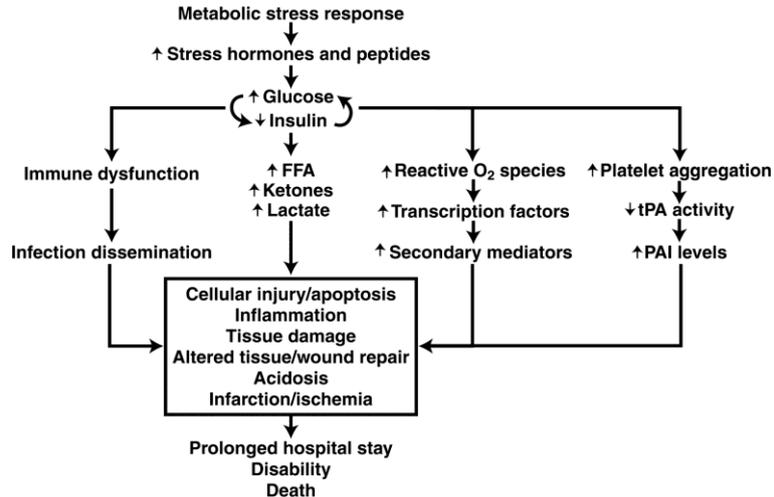
A relação entre valores glicémicos elevados e a ocorrência de alterações vasculares envolve provavelmente a ativação de processos inflamatórios. Esposito *et al.* demonstraram que eventos agudos de hiperglicémia aumentam as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-18. Elevações ao nível dos referidos fatores relacionam-se com a ocorrência de efeitos deletérios a nível vascular. Níveis elevados de IL-18 condicionam a desestabilização da placa aterosclerótica, conduzindo à ocorrência de síndromes isquémicas agudas. (Esposito *et al.*, 2002)

Em modelos animais, o TNF- $\alpha$  encontrou-se associado a um aumento da área de enfarte e à indução de apoptose miocárdica, enquanto em humanos se verificam a ocorrência de elevados níveis após EAM, que por sua vez se correlacionam com a severidade da disfunção cardíaca. (Li *et al.*, 1999)

Marfella *et al.* demonstraram que a hiperglicémia de *stress* se associa ao aumento dos níveis de marcadores inflamatórios tais como proteína C reativa ou IL-18 que fortalecem a atividade de células T citotóxicas ao mesmo tempo que diminuem a expressão de células T responsáveis pela limitação do processo imune. (Marfella *et al.*, 2003)

A hiperglicémia encontra-se associada a um aumento dos marcadores inflamatórios, em doentes com e sem história prévia de diabetes mellitus, o que sugere que o seu efeito deletério em doentes com SCA possa ser mediado em parte pela sua capacidade de aumentar a resposta inflamatória.

Por último, a lesão miocárdica pode ainda ser ampliada pela produção aumentada de espécies reativas de oxigénio na presença de hiperglicémia. (Mohanty *et al.*, 2000)



**Figura 5.** Efeitos fisiopatológicos da hiperglicémia

(Adaptado de Deedwania *et al.*, 2008)

A Figura 5 pretende sumarizar os diversos mecanismos pelos quais os elevados níveis glicémicos exercem os seus efeitos deletérios ao nível do sistema cardiovascular e outros sistemas orgânicos.

Em face dos múltiplos efeitos negativos decorrentes dos elevados níveis glicémicos ao nível do sistema cardiovascular, torna-se possível que um insuficiente controlo metabólico durante o internamento se associe a um efeito direto no prognóstico dos doentes hospitalizados por SCA.

Vários estudos demonstraram que a normoglicémia obtida através da terapêutica com insulina se associa à diminuição de alguns dos efeitos deletérios associados aos valores glicémicos elevados, nomeadamente ao nível endotelial, plaquetar e leucocitário. A insulina pode melhorar o fluxo sanguíneo coronário, produzir efeitos anti-inflamatórios, inibir a produção de espécies reativas de oxigénio e desempenhar efeitos pró-fibrinolíticos e anti-apoptóticos. (Jonassen *et al.*, 2000; Chaudhuri *et al.*, 2004; Koskenkari *et al.*, 2006; Lautamäki *et al.*, 2006)

Permanece controverso, no entanto, até que ponto os efeitos benéficos observados se devem fundamentalmente aos efeitos farmacológicos diretos da administração de insulina, ao efeito indireto decorrente da normalização dos valores glicêmicos, ou a ambos. A evidência atual sugere, porém, que a administração isolada de insulina, sem a obtenção de níveis normoglicêmicos, não se encontra associada a uma melhoria do prognóstico nestes doentes.

#### **4. Relação Entre a Terapêutica Intensiva com Insulina, o Controle Metabólico e o Prognóstico Após SCA**

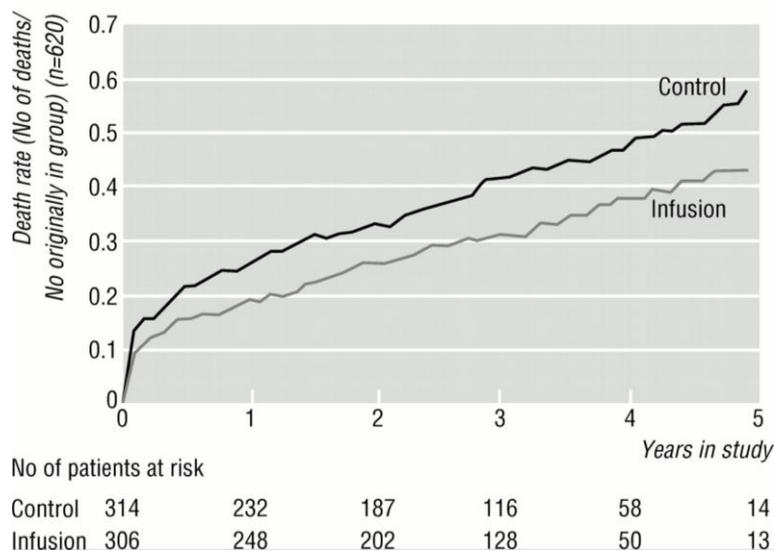
Com a demonstração da associação entre os efeitos potenciais de elevados níveis glicémicos e a mortalidade consequente após a admissão em doentes com SCA, torna-se pertinente a discussão sobre os benefícios do controlo glicémico e o seu impacto ao nível do prognóstico nestes doentes.

O controlo adequado dos valores glicémicos em doentes admitidos por SCA, tendo por base o conhecimento dos efeitos deletérios da hiperglicémia e o reconhecido prognóstico adverso concomitante, parece ser a forma lógica de atingir níveis inferiores de mortalidade nestes doentes, melhorando o seu prognóstico. Contudo, diversos estudos realizados até ao momento não lograram confirmar em absoluto esta hipótese, demonstrando inclusivamente resultados discordantes entre si.

Os dois estudos mais relevantes nesta área foram os DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) 1 e 2, tendo envolvido apenas doentes diabéticos.

O estudo DIGAMI 1 remonta ao ano de 1995 e incluiu 620 doentes admitidos por EAM, diabéticos ou com valores de glicose na admissão superiores a 200 mg/dL. Apresentou como objectivo testar a hipótese de que o controlo metabólico intensivo em doentes diabéticos e EAM se associa a um melhor prognóstico. Para o efeito, estudou os efeitos da insulino-terapia intensiva (perfusão de glicose-insulina por pelo menos 24 horas, seguida de um regime de insulina multidosada administrada por via subcutânea durante 3 meses) contra o tratamento *standard* efetuado à data nestes doentes. Os doentes designados para o grupo de tratamento foram submetidos a infusão intensiva de glicose-insulina, por forma a manter os níveis glicémicos entre 126 mg/dL e 196 mg/dL. (Malmberg, 1997)

O tempo médio de seguimento do estudo foi de 3,4 anos. Foram obtidos e analisados resultados referentes ao controlo metabólico e à mortalidade. Ao nível do controlo metabólico, salienta-se a diferença obtida entre os grupos de tratamento e de controlo nos valores médios de glicémia após 24 horas de tratamento. Esta foi de 173 mg/dL ao nível do grupo de tratamento contra 210 mg/dL ao nível do grupo de controlo. De referir que os valores glicémicos na admissão foram semelhantes em ambos os grupos.



**Figura 6.** Curvas de mortalidade a longo prazo ao nível dos grupos de tratamento e de controlo

(Adaptado de Malmberg, 1997)

Da mesma forma, no que respeita à mortalidade, verificou-se um benefício significativo após 1 e 3,4 anos de seguimento. Durante o primeiro ano de seguimento, ocorreram 82 (26%) mortes no grupo de controlo contra 58 (19%) ao nível do grupo de tratamento. Esta diferença corresponde a uma redução relativa de 30% em termos de mortalidade ( $P=0,027$ ). Como referido anteriormente, o tempo médio de seguimento do estudo foi de 3,4 anos, tendo-se durante este período verificado a morte de 138 (44%) doentes no grupo de controlo e de 102 (33%) ao nível do grupo de tratamento. A redução relativa em

termos de mortalidade foi de 28% (P=0,011). A maior redução em termos de mortalidade foi a verificada nos doentes de baixo risco, sem terapêutica prévia de insulina, onde se verificou uma redução de 15% em termos absolutos de mortalidade (33% no grupo de controlo contra 18% no grupo de tratamento), o que corresponde a uma redução relativa de 51% (P=0,004). (Malmberg, 1997; Malmberg *et al.*, 1999)

Como conclusão, pode-se adiantar que o estudo DIGAMI 1 foi o único ensaio clínico randomizado de controlo metabólico em que foi obtida uma redução significativa dos valores glicémicos ao nível do grupo de tratamento, tendo sido igualmente o único a associar a essa redução a ocorrência de benefícios em termos de sobrevivência, em doentes admitidos por SCA. Apesar da redução demonstrada ao nível do risco de mortalidade nos doentes pertencentes ao grupo de tratamento, não foi no entanto possível determinar se esta ocorreu por via do controlo glicémico intra-hospitalar, do controlo metabólico a longo prazo após a alta ou devido a ambos.

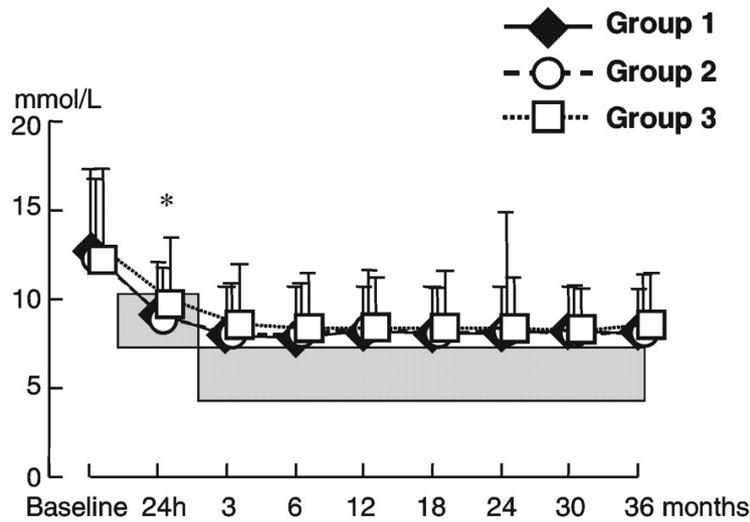
O estudo DIGAMI 2 foi planeado e conduzido tendo em vista a obtenção de um conhecimento mais profundo sobre os possíveis benefícios provenientes de um regime de insulino-terapia na abordagem de doentes diabéticos tipo 2 com EAM. A hipótese a testar seria a de que um tratamento precoce e continuado de insulino-terapia, tendo em vista a obtenção de um controlo metabólico rigoroso, resultasse numa redução dos níveis de mortalidade destes doentes. (Malmberg *et al.*, 2005)

O estudo DIGAMI 2 foi desenhado para testar três regimes terapêuticos alternativos: grupo1 – perfusão de insulina e glicose durante as primeiras 24 horas, seguida de controlo da glicémia a longo prazo com insulina subcutânea; grupo2 – perfusão de insulina e glicose durante as primeiras 24 horas, seguida de controlo da glicémia *standard*; grupo3 – controlo metabólico de rotina, de acordo com a prática local. Nos grupos 1 e 2, o tratamento teve por

objectivo o decréscimo dos valores glicémicos, tão rapidamente quanto possível, para valores entre 126 mg/dL e 180 mg/dL. No grupo1, em particular, a administração de insulina subcutânea teve por objectivo a manutenção de valores glicémicos em jejum entre 90 mg/dL e 126 mg/dL e inferiores a 180 mg/dL nas restantes situações.

O estudo incluiu um total de 1 253 doentes diabéticos tipo 2 com EAM, distribuídos pelos três grupos indicados acima. O primeiro objectivo do estudo prendia-se com a comparação dos valores de mortalidade entre os grupos 1 e 2. O segundo objectivo foi o de comparar os valores de mortalidade entre os grupos 2 e 3, sendo o terceiro objectivo o de comparar as diferenças verificadas em termos de morbilidade entre os três grupos. A duração média do estudo foi de 2,1 anos.

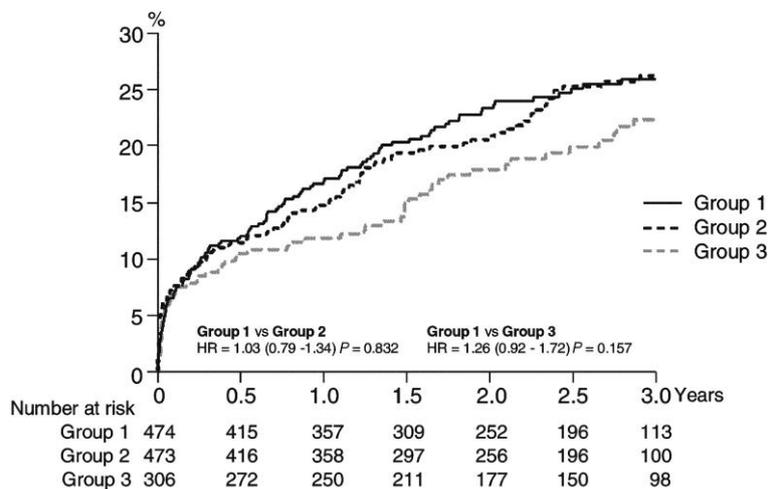
Foram obtidos e analisados resultados referentes aos valores do controlo metabólico, à mortalidade e à morbilidade. No que diz respeito ao controlo metabólico atingido, podemos considerar os valores glicémicos após 24 horas de internamento e os valores glicémicos a longo prazo, entre os três grupos em estudo. Após 24 horas de internamento, verificou-se uma discreta, porém estatisticamente significativa, redução ao nível dos valores glicémicos dos grupos 1 e 2 comparativamente ao grupo 3: grupos 1 e 2 – 163 mg/dL; grupo3 – 180 mg/dL. A longo prazo, verificou-se um controlo metabólico semelhante ao nível dos três grupos em estudo, bem como a não obtenção dos objectivos glicémicos postulados para o grupo1, no que concerne aos valores glicémicos em jejum.



**Figura 7.** Controlo metabólico em valores glicémicos de jejum ao nível dos grupos 1, 2 e 3

(Adaptado de Malmberg *et al.*, 2005)

Em termos de mortalidade, não se verificaram diferenças significativas entre os três grupos, após dois anos de seguimento: grupo1 – 23,4%; grupo2 – 22,6%; grupo3 – 19,3%;  $P=0,83$ .



**Figura 8.** Curvas de mortalidade a longo prazo ao nível dos grupos 1, 2 e 3

(Adaptado de Malmberg *et al.*, 2005)

De igual forma, não se registaram diferenças significativas em termos de morbilidade entre os diferentes grupos em estudo.

Os resultados do estudo DIGAMI 2 contrastam com aqueles observados no primeiro DIGAMI, que concluiu pela redução da mortalidade em doentes diabéticos com EAM e tratados com perfusão de glicose-insulina por pelo menos 24 horas, seguida de um regime de insulina multidoses administrada por via subcutânea durante 3 meses. Embora o desenho do segundo tenha sido elaborado sobre o do primeiro, existiram diferenças ao nível da sua realização. Em primeiro lugar, o estudo DIGAMI 1 recrutou doentes diabéticos tipo 1 ou 2, ao mesmo tempo que requeria valores glicémicos superiores a 200 mg/dL na admissão, enquanto o estudo DIGAMI 2 envolveu doentes com diabetes mellitus tipo 2 sem quaisquer restrições ao nível dos valores glicémicos, o que fica demonstrado pelos valores superiores médios de glicémia na admissão no estudo DIGAMI 1 comparativamente ao estudo DIGAMI 2:  $279 \pm 81$  mg/dL *versus*  $230 \pm 81$  mg/dL. Por outro lado, a diminuição inicial em termos de valores glicémicos foi substancialmente superior no primeiro DIGAMI (-104 mg/dL), do que no segundo DIGAMI (-61 mg/dL). No estudo DIGAMI 1, ainda, o controlo metabólico demonstrou-se significativamente diferente entre os grupos de controlo e tratamento, o que não se verificou entre os três diferentes grupos do estudo DIGAMI 2.

Desta forma, apesar dos objectivos propostos, o segundo DIGAMI comparou diferentes estratégias de insulino-terapia e não diferentes intensidades de controlo glicémico. Além disso, à semelhança do que havia sucedido com o primeiro DIGAMI, este também não incluiu doentes hiperglicémicos sem o diagnóstico prévio de diabetes mellitus, o grupo sob o qual reside o risco mais elevado de morte associada a níveis elevados de glicémia em SCA, como discutido anteriormente.

O estudo DIGAMI 2 confirmou, porém, o valor do controlo metabólico rigoroso na redução da mortalidade nestes doentes, uma vez que esta se revelou inferior ao valor estimado, baseado nos resultados do estudo DIGAMI 1 (18,4% contra 22-23%). No estudo DIGAMI 2 a redução registada ao nível da mortalidade relacionou-se com o controlo

metabólico atingido ao nível dos grupos 2 e 3. A presente análise epidemiológica, em conjunto com informação proveniente de outros estudos, apoia fortemente o conceito de que um controlo metuculoso ao nível dos valores glicémicos, ao invés da terapêutica com insulina ou dose administrada, seja o factor mais importante na obtenção de um prognóstico mais favorável. Kosiborod *et al.* avaliaram um total de 7 820 doentes hiperglicémicos (valores glicémicos na admissão iguais ou superiores a 140 mg/dL) com EAM, estratificados de acordo com os seus níveis médios de glicémia após hospitalização e posteriormente divididos em dois grupos de estudo, sujeitos ou não à administração de insulina. Demonstraram que a diminuição dos valores glicémicos após admissão hospitalar, ocorrendo espontaneamente ou após insulinoaterapia, se encontra associada a diminuição significativa da mortalidade a curto prazo nestes doentes. Por outro lado, não se registaram diferenças significativas em termos de mortalidade ao nível dos doentes que permaneceram hiperglicémicos independentemente de sujeitos ou não à administração de insulina. Os resultados apresentados sugerem que os possíveis benefícios da insulinoaterapia se produzem através do controlo dos valores glicémicos, não se encontrando esta *per se* associada à ocorrência de benefícios em termos de sobrevida. (Kosiborod *et al.*, 2009)

De um modo semelhante, Van den Berghe *et al.* demonstraram uma redução significativa em termos de mortalidade em doentes admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), de 8% para 4,6%, através da realização de insulinoaterapia intensiva, mantendo os valores glicémicos entre 80 mg/dL e 110 mg/dL. (Van den Berghe *et al.*, 2001)

Uma análise multivariada demonstrou posteriormente que os efeitos benéficos resultantes da insulinoaterapia se devem predominantemente ao atingimento dos valores normoglicémicos, independentemente da dose de insulina administrada na sua persecução. (Van den Berghe *et al.*, 2003)

Desta forma, o estudo DIGAMI 2, em concordância com evidências recentes, sugere que os doentes diabéticos tipo 2 devem ser submetidos a um controlo glicémico rigoroso após EAM, podendo este ser conseguido através de tratamentos alternativos e eventualmente superiores relativamente à insulino-terapia, desde que um eficiente controlo glicémico seja atingido.

Como conclusão, pode-se referir que o estudo DIGAMI 2 não permitiu confirmar a hipótese de que o tratamento baseado em insulino-terapia, introduzida precocemente e continuada a prazo, melhorasse a sobrevivência em doentes diabéticos tipo 2 com EAM, comparativamente ao tratamento convencional com atingimento de valores glicémicos sobreponíveis.

O estudo HI-5 foi o primeiro ensaio clínico randomizado que incluiu doentes hiperglicémicos com EAM sem o diagnóstico prévio de diabetes mellitus. O seu objectivo foi o de determinar se um superior controlo glicémico, alcançado através de perfusão de dextrose-insulina, reduz a mortalidade em doentes hiperglicémicos com EAM. O estudo envolveu um total de 244 doentes, diabéticos ou com valores glicémicos na admissão superiores a 140 mg/dL. Os doentes designados para o grupo de tratamento foram submetidos a perfusão intensiva de dextrose-insulina, por forma a manter os níveis glicémicos entre 72 mg/dL e 180 mg/dL. Os doentes pertencentes ao grupo de controlo receberam terapêutica convencional, incluindo insulina subcutânea. (Cheung *et al.*, 2006)

Os valores médios de glicémia após as primeiras 24 horas de tratamento foram de  $150 \pm 40$  mg/dL e  $162 \pm 50$  mg/dL nos grupos de tratamento e de controlo, respectivamente.

Não se verificaram diferenças significativas ao nível da taxa de mortalidade intra-hospitalar (grupo de tratamento: 4,8%; grupo de controlo: 3,5%;  $P=0,75$ ), aos 3 meses (grupo de tratamento: 7,1%; grupo de controlo: 4,4%;  $P=0,42$ ) ou aos 6 meses (grupo de tratamento:

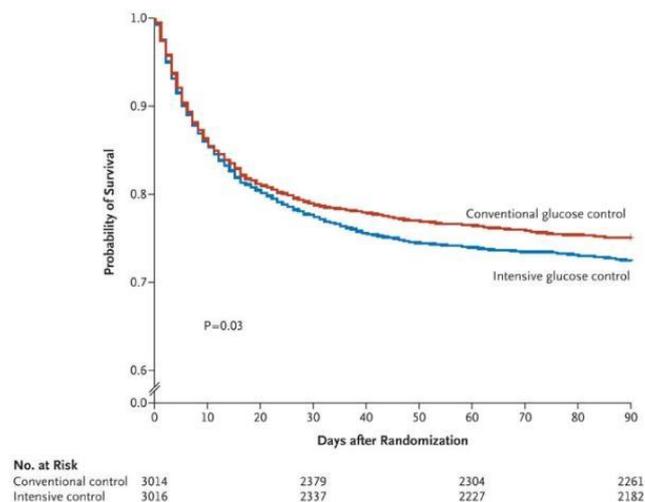
7,9%; grupo de controlo: 6,1%;  $P=0,62$ ). Apesar de não se ter verificado um efeito ao nível da diminuição da mortalidade neste estudo, verificou-se uma redução significativa na taxa de ocorrência de complicações, tais como insuficiência cardíaca pós-EAM intra-hospitalar (grupo de tratamento: 12,7%; grupo de controlo: 22,8%;  $P=0,04$ ) ou re-enfarte aos 3 meses (grupo de tratamento: 2,4%; grupo de controlo: 6,1%;  $P=0,05$ ).

Determinadas considerações deverão ser tidas em conta na interpretação dos resultados do estudo HI-5. Em primeiro lugar, de um modo semelhante ao sucedido no estudo DIGAMI 2, os níveis médios de glicémia após 24 horas de tratamento revelaram-se sobreponíveis ao nível dos grupos de tratamento e de controlo. Assim, tal como o estudo DIGAMI 2, também o estudo HI-5 comparou duas estratégias distintas de insulino-terapia e não dois níveis diferentes de controlo glicémico. Por outro lado, não foram efectuadas previsões sobre os valores alvo de glicémia após as primeiras 24 horas de tratamento. Por fim, o número de doentes randomizados acabou por ser muito inferior ao inicialmente previsto (850).

O estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR) pretendeu estudar a relação entre o controlo metabólico intensivo através de insulino-terapia e a mortalidade aos 90 dias em doentes internados numa UCI. Englobou um total de 6 104 doentes, divididos pelos grupos de tratamento e de controlo. O primeiro correspondeu ao tratamento intensivo cujos valores glicémicos alvo se situaram entre 81 mg/dL e os 108 mg/dL. O segundo correspondeu ao tratamento convencional e apresentava como alvos terapêuticos valores glicémicos iguais ou inferiores a 180 mg/dL. No segundo grupo, a administração de insulina teve lugar quando os valores glicémicos excederam 180 mg/dL, sendo a sua administração reduzida e descontinuada com a ocorrência de níveis glicémicos inferiores a 144 mg/dL. (Finfer *et al.*, 2009)

Os valores médios de glicemia atingidos foram de  $115 \pm 18$  mg/dL e  $144 \pm 23$  mg/dL nos grupos de tratamento e de controlo, respectivamente. Os valores médios atingidos ao nível do grupo de controlo são, na realidade, inferiores àqueles registados pelos grupos de tratamento dos diversos estudos envolvendo doentes com EAM discutidos até ao momento, o que sublinha a intensidade do controlo metabólico atingido por este estudo.

Os seus resultados demonstraram que o controlo metabólico intensivo se associou a um aumento do risco absoluto de mortalidade de 2,6 pontos percentuais aos 90 dias comparado com o controlo metabólico convencional. Registaram-se 829 (27,5%) e 751 (24,9%) mortes ao nível dos grupos de tratamento e de controlo, respectivamente. O tempo médio de sobrevivência demonstrou-se igualmente inferior ao nível do grupo de controlo ( $P=0,04$ ).



**Figura 9.** Curvas de probabilidade de sobrevivência aos 90 dias ao nível dos grupos de tratamento e de controlo

(Adaptado de Finfer *et al.*, 2009)

Como conclusão, pode-se adiantar que o estudo NICE-SUGAR demonstrou que o controlo glicémico intensivo se associa a um aumento da mortalidade em doentes hospitalizados em UCI. O estudo sugere que alvos terapêuticos correspondentes a valores

normoglicémicos não beneficiam necessariamente estes doentes, podendo possivelmente ser prejudiciais.

Os ensaios clínicos de insulino terapia efetuados em doentes com EAM podem ser divididos em duas categorias, de acordo com o seu objectivo terapêutico: a administração de insulina (*insulin focus*) ou o controlo da hiperglicémia (*glycemia focus*). Os estudos discutidos até ao momento enquadram-se ao nível da segunda categoria e pretenderam o atingimento de valores normoglicémicos nos doentes admitidos.

O estudo CREATE-ECLA, por outro lado, é um exemplo de um estudo correspondente à primeira categoria, tendo utilizado a infusão de glicose-insulina-potássio, de modo a administrar elevadas doses de insulina, sem particular consideração pelos valores glicémicos consequentes. (Mehta *et al.*, 2005)

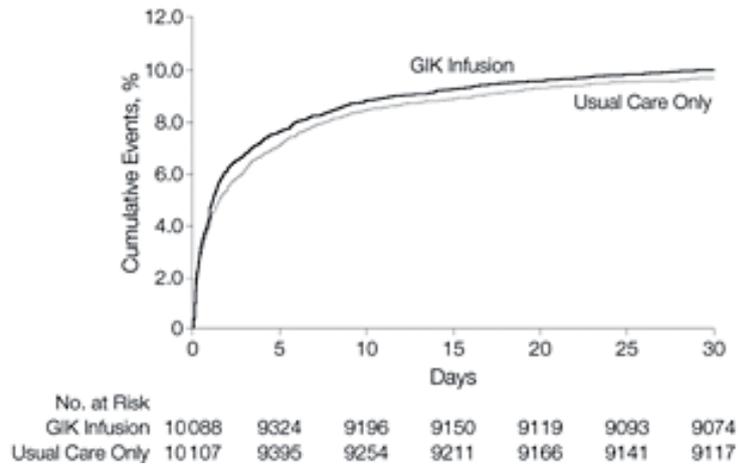
O objectivo do estudo CREATE-ECLA foi o de determinar o efeito da perfusão de elevadas doses de glicose-insulina-potássio ao nível da mortalidade em doentes admitidos por EAM com supradesnivelamento do segmento ST. Para o efeito, foi desenvolvido um estudo multinacional, envolvendo um total de 20 201 doentes, tendo estes sido distribuídos pelo grupo de tratamento, que recebeu infusão de glicose-insulina-potássio durante 24 horas em associação às atitudes terapêuticas convencionais, e pelo grupo de controlo, não recebendo este a infusão de glicose-insulina-potássio.

Uma vez que o estudo CREATE-ECLA não foi desenvolvido para ser um estudo de controlo metabólico intensivo, não existiram restrições ao nível dos valores glicémicos permitidos na admissão, resultando no recrutamento de doentes normo e hiperglicémicos. De igual modo, não foram definidos valores alvo ao nível do controlo glicémico em ambos os grupos do estudo e, na realidade, 24 horas após o início do tratamento, os valores glicémicos

médios foram superiores no grupo de tratamento (155 mg/dL) comparativamente ao grupo de controlo (135 mg/dL).

A perfusão de glicose-insulina-potássio poderia reduzir a mortalidade em doentes com EAM através de diversos mecanismos. A insulina exógena administrada contribuiria para a diminuição da utilização miocárdica de ácidos gordos livres que, como discutido anteriormente, são considerados tóxicos para o miocárdio em isquémia. Elevadas doses de glicose poderiam aumentar a eficiência energética miocárdica, providenciando o substrato preferencial para o músculo cardíaco. A infusão de potássio aumentaria o limiar para a ocorrência de arritmias ventriculares, pelo aumento das suas concentrações intracelulares, habitualmente diminuídas nestes doentes.

No entanto, os resultados do estudo não demonstraram diferenças significativas ao nível das taxas de mortalidade aos 30 dias (grupo de tratamento: 10%; grupo de controlo: 9,7%;  $P=0,45$ ), paragem cardíaca (grupo de tratamento: 1,4%; grupo de controlo: 1,5%;  $P=0,51$ ), choque cardiogénico (grupo de tratamento: 6,6%; grupo de controlo: 6,3%;  $P=0,38$ ) ou re-enfarte (grupo de tratamento: 2,3%; grupo de controlo: 2,4%;  $P=0,81$ ).



**Figura 10.** Curvas de mortalidade aos 30 dias ao nível dos grupos de tratamento e de controlo

(Adaptado de Mehta *et al.*, 2005)

Como conclusão, o estudo CREATE-ECLA demonstrou que a perfusão de altas doses de glicose-insulina-potássio administradas durante 24 horas a doentes admitidos por EAM com supradesnivelamento do segmento ST se associou a um efeito neutro ao nível da mortalidade, paragem cardíaca, choque cardiogénico ou re-enfarte.

Após a apreciação da evidência disponível à data, fornecida em parte pelos ensaios clínicos aqui discutidos, parece adequado concluir que o controlo metabólico eficaz se torna essencial na obtenção de um prognóstico mais favorável em doentes hiperglicémicos com SCA.

No entanto, o impacto do controlo glicémico intensivo nestes doentes não se encontra completamente estabelecido, verificando-se pois a necessidade do desenvolvimento de novos estudos clínicos randomizados, de modo a determinar de que forma diferentes estratégias de controlo metabólico melhoram o prognóstico destes doentes, bem como a definição de objectivos terapêuticos específicos ao nível dos valores glicémicos a atingir. (Deedwania *et al.*, 2008)

## 5. Abordagem Terapêutica da Hiperglicemia em SCA

Apesar do impacto do controlo metabólico intensivo em doentes com EAM não se encontrar definitivamente estabelecido, a obtenção de um prognóstico mais favorável parece depender nestes doentes da obtenção de uma rápida optimização dos valores glicémicos.

Neste sentido, foram elaboradas recomendações tendo por objectivo a abordagem terapêutica em doentes hiperglicémicos hospitalizados por SCA, devendo (Deedwania *et al.*, 2008)

De acordo com as referidas recomendações, os níveis glicémicos deverão fazer parte da avaliação inicial de todos os doentes com suspeita ou confirmação de SCA.

Os doentes admitidos em UCI deverão ter os seus valores glicémicos monitorizados de uma forma rigorosa, sendo a instituição de insulino-terapia intensiva considerada na presença de hiperglicemia significativa (glicose plasmática superior a 180 mg/dL), independentemente da existência de história prévia de diabetes mellitus.

Embora não tendo sido definido um alvo terapêutico específico ao nível dos valores glicémicos a atingir, recomenda-se a aproximação da normoglicemia (glicose plasmática entre 90 mg/dL e 140 mg/dL) como objectivo razoável, enquanto a ocorrência de hipoglicemia seja evitada.

A administração de insulina em perfusão endovenosa contínua é reconhecida como o método mais eficaz no controlo da hiperglicemia em doentes hospitalizados em UCI. Nos restantes doentes internados para tratamento, deverão ser envidados esforços no sentido de manter os valores glicémicos inferiores a 180 mg/dL, através da administração de insulina por via subcutânea.

Como discutido anteriormente, a hiperglicémia encontra-se presente em doentes diabéticos e não diabéticos admitidos por SCA.

Os doentes sem história prévia de diabetes mellitus deverão ser submetidos a um estudo ulterior no sentido de verificar a existência de anomalias em termos do controlo metabólico, através da avaliação dos valores glicémicos de jejum e doseamentos de HbA1c ou, nalguns casos, através da realização da prova de tolerância à glicose oral.

Os doentes diabéticos deverão ser acompanhados a longo prazo no sentido da obtenção de um adequado controlo glicémico e dos restantes fatores de risco cardiovasculares.

Segundo as recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, o controlo glicémico em doentes diabéticos com doença arterial coronária deverá incluir o atingimento de valores de glicose em jejum e pós-prandial inferiores a 108 mg/dL e 140 mg/dL, respectivamente, bem como doseamentos de hemoglobina glicosilada inferiores ou iguais a 6,5%. (Ryden *et al.*, 2007)

O objectivo terapêutico dos níveis de pressão arterial em doentes diabéticos deverá ser o de alcançar e manter valores inferiores a 130/80 mmHg.

O controlo da dislipidémia deverá igualmente ter lugar, recomendando-se o controlo dos valores de colesterol total (inferiores a 125 mg/dL), triglicéridos (inferiores a 150 mg/dL), LDL-c (inferiores ou iguais a 70 mg/dL) e de HDL-c (superiores a 40 mg/dL e 46 mg/dL no sexo masculino e feminino, respectivamente).

A adopção de estilos de vida saudáveis, tais como a cessação tabágica, a prática de exercício físico, a implementação de uma dieta adequada e o controlo do peso corporal, constituem medidas essenciais no controlo e seguimento de doentes diabéticos a longo prazo.

## 6. Conclusão

A ocorrência de SCA encontra-se frequentemente associada à presença de hiperglicémia em doentes com e sem história prévia de diabetes mellitus, podendo em ambos representar uma resposta de *stress* metabólico, condicionando em todos um prognóstico desfavorável, através dos seus valores na admissão hospitalar ou pela sua persistência durante o internamento.

O impacto prognóstico da hiperglicémia faz-se contudo sentir de forma distinta ao nível dos doentes diabéticos e não diabéticos, sendo nestes mais marcada a ação nociva dos elevados valores glicémicos.

O rigoroso controlo da hiperglicémia encontrou-se associado a níveis inferiores de mortalidade em diversos estudos aleatórios, sendo sugerido ser o atingimento de valores normoglicémicos e não a administração de insulina *per se*, o fator predominantemente responsável pelos resultados verificados.

A rápida optimização dos valores glicémicos emerge, assim, como essencial na obtenção de um melhor prognóstico em doentes hospitalizados por SCA.

## Referências

- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J (2004) 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* 25:1880-1890
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28:1880-1890
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC (2000) Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773-778
- Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D (2002) Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 51:1076-1082
- Ceriello A (2005) Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 26:328-331
- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P (2004) Anti-inflammatory and

profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction.  
Circulation 109:849-854

Cheung NW, Wong VW, McLean M (2006) The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 29:765-770

Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P (2008) Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 117:1610-1619

Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 106:2067-2072

Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 360:1283-1297

Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD (2003) A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. Heart 89:512-516

- Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, Theroux P, Oliveira GB, Todaro TG, Mojcik CF, Armstrong PW, Granger CB (2006) Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 27:1289-1297
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234
- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M (2003) Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J* 146:674-678
- 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 (2005) Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 150:814-820
- Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, Kuroda T, Tanaka K, Masuyama T, Hori M, Fujii K (2003) Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:1-7

Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM (2000) Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 32:757-764

Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warltier DC (1998) Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 275:H721-725

Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC (2001) Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H2097-2104

Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM (2005) Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111:3078-3086

Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA (2008) Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 117:1018-1027

Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Masoudi FA, Goyal A, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Spertus JA (2009) Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 169:438-446

- Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpilainen J, Vainionpaa V, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI (2006) Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:962-969
- Laakso M (1999) Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 48:937-942
- Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Harkonen R, Luotolahti M, Borra R, Sundell J, Knuuti J, Nuutila P (2006) Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 55:511-516
- Li D, Zhao L, Liu M, Du X, Ding W, Zhang J, Mehta JL (1999) Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 137:1145-1152
- Malmberg K (1997) Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 314:1512-1515
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L (1999) Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99:2626-2632

Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A (2005) Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650-661

Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, Portoghese M, Siciliano S, Nappo F, Sasso FC, Mininni N, Cacciapuoti F, Lucivero G, Giunta R, Verza M, Giugliano D (2003) Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 26:3129-3135

Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L (2005) Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 293:437-446

Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P (2000) Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2970-2973

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C (2006) Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681-1687

- Monteiro S, Antonio N, Goncalves F, Monteiro P, Freitas M, Providencia LA (2009a) Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:164-168
- Monteiro S, Goncalves F, Monteiro P, Freitas M, Providencia LA (2009b) The magnitude of the variation in glycemia: a new parameter for risk assessment in acute coronary syndrome? *Rev Esp Cardiol* 62:1099-1108
- Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, Freitas M, Providencia LA (2010) Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17:155-159
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K (2002) Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359:2140-2144
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, et al. (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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). *Eur Heart J* 28:88-136
- Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, Visser FC (2004) Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 164:982-988

- Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D (2005) Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 111:754-760
- Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M (2005) Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 26:1255-1261
- Undas A, Wiek I, Stepien E, Zmudka K, Tracz W (2008) Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 31:1590-1595
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-366
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-Segment

elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 29:2909-2945

Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL (2002) Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? J Am Coll Cardiol 40:1748-1754