

DISSERTAÇÃO
GLICEMIA NA SÍNDROME ISQUÊMICA AGUDA: ASSOCIAÇÃO
COM A EVOLUÇÃO PÓS-HOSPITALAR TARDIA
Patrícia Maciel

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

**INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL /
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA
Programa de Pós-graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia**

**GLICEMIA NA SÍNDROME ISQUÊMICA AGUDA: ASSOCIAÇÃO COM A
EVOLUÇÃO PÓS-HOSPITALAR TARDIA**

Autor: Patrícia Maciel
Orientadora: Profª Drª. Beatriz D'Agord Schaan

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia, da Fundação Universitária de
Cardiologia / Instituto de Cardiologia do Rio
Grande do Sul.*

Porto Alegre
2006

DEDICATÓRIA

Às pessoas cujo exemplo de amor e dedicação serviram de estímulos para a conclusão deste trabalho.

À minha mãe Maria Zilda e ao meu pai Ivo José pelas renúncias e esforço constante para minha realização pessoal e profissional.

Ao meu marido Robson pelo companheirismo e incentivo constantes.

AGRADECIMENTOS

Quando a idéia de um projeto se estende por muito tempo, torna-se difícil lembrar de todas as pessoas que de alguma forma influenciaram ou ajudaram na sua formação.

Acredito que não fazemos nada sozinhos, de alguma maneira sempre estamos dependendo de outras pessoas e, principalmente, sempre estamos aprendendo com elas.

Agradeço primeiramente à Deus, pela vida, saúde física e espiritual. Por ter me dado capacidade e perseverança para chegar ao término deste grande desafio.

Aos meus pais Maria Zilda e Ivo José pelo eterno incentivo, pelas oportunidades que sempre me ofereceram e, principalmente, por todo amor e compreensão dedicados.

Ao meu marido Robson, pelo companheirismo em todos os momentos e situações. E, por entender as minhas ausências.

À professora e orientadora Dra Beatriz D'Agord Schaan, pela competência profissional e inesgotável dedicação dirigida a mim durante a realização deste trabalho.

À professora e co-orientadora Dra Lucia Pellanda, pelo seu empenho e pelas opiniões importantes que auxiliaram na condução deste trabalho.

À supervisora das Unidades de Internação do Hospital Mãe de Deus, enfermeira Fernanda Guimarães e supervisora da Unidade Intermediária/4º andar,

enfermeira Gláucia Volpi, pela oportunidade de realizar o curso de mestrado juntamente com minha atividade profissional como enfermeira.

Às colegas e amigas, Danisa Guggi, Gilmara Daudt e Taise Soares, pela compreensão das minhas ausências, pelo companheirismo e profissionalismo.

À querida amiga, Ms Rosana Maria Carolo da Costa e Silva pelo apoio incondicional.

À amiga, Elisângela da Silva Tarouco pelo profissionalismo e amizade.

À residente de nutrição do IC/FUC, Leticia Barbosa pela disponibilidade e auxílio na coleta de dados dos pacientes.

À secretária do Serviço de Epidemiologia, Sandra Regina Whittaker, pela dedicação e profissionalismo.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa do IC/FUC, em especial à Vânia Hirakata e Ângelo de Souza, pela presteza e competência.

À Francisca cujo apoio e exemplo de fé dedicados foram essenciais.

E, finalmente, aos pacientes pela presença e colaboração, fator importante, para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

1 BASE TEÓRICA	2
1.1 DIABETES MELLITUS E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA	9
1.2 TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA DO DIABETES MELLITUS E SEUS EFEITOS CARDIOVASCULARES	15
1.3 PRÉ-DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR	20
1.4 HIPERGLICEMIA DO ESTRESSE	24
1.5 HIPERGLICEMIA NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA.....	28
2 ARTIGOS	43
GLICEMIA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ASSOCIAÇÃO COM DESFECHOS PÓS-HOSPITALARES TARDIOS.....	37
RESUMO.....	38
ABSTRACT.....	40
INTRODUÇÃO	41
MATERIAL E MÉTODOS	44
RESULTADOS	48
DISCUSSÃO	58
REFERÊNCIAS.....	63
GLYCEMIA AND INFLAMMATORY MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME: ASSOCIATION WITH LATE POST-HOSPITAL OUTCOMES	68
ABSTRACT.....	69
INTRODUCTION	70
MATERIAL AND METHODS.....	73
RESULTS	77
DISCUSSION.....	87
REFERENCES	91

3 ANEXOS.....	43
Anexo I - Consentimento Livre E Esclarecido	98
Anexo II - Protocolo Pesquisa	100
Anexo III - Comparação das características clínicas dos 46 pacientes (perdas) vs 142 dos quais se obteve dados atualizados	103
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA.....	106

1 BASE TEÓRICA

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento, respondendo por quase metade das mortes entre homens e mulheres com mais de 30 anos de idade.^{1, 2} Na América Latina, as doenças cardiovasculares respondem por um terço de todas as mortes.³ No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde⁴, elas constituem a maior causa de óbito em todas as regiões do País, variando entre 20,2% no Nordeste e 32% no Sul.⁵

A taxa de mortalidade decorrente de doença arterial coronariana reduziu-se nos anos 80, mas manteve-se estacionária nos anos 90, apesar de tecnologias mais eficazes no atendimento aos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Entre as várias hipóteses que poderiam explicar esta estabilização, está a da redução da subnotificação de óbitos, a da alta proporção de morte súbita nestes pacientes, impedindo que os mesmos se beneficiem de terapêuticas mais modernas porque não conseguem alcançar atendimento hospitalar, a da desigualdade social no acesso à tecnologia e a da evolução dos fatores de risco para a doença aterosclerótica.⁶

A aterosclerose é uma doença crônica que afeta as artérias de médio e grande calibre. As manifestações clínicas resultam em estenose limitante (angina crônica) e ruptura de placas fibrosas, levando à trombose (síndrome coronariana aguda).^{7,8} O termo síndrome coronariana aguda compreende uma ampla variedade de formas clínicas de apresentação da doença coronariana, incluindo angina instável, infarto do

miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM sem supra), IAM tipo Q e morte súbita. A fisiopatologia da síndrome coronariana aguda é comum a todas as formas de apresentação. Considera-se que a ruptura da placa e a trombose sejam as responsáveis pela conversão da doença arterial coronariana da forma estável para instável.⁹ A obstrução coronariana costuma ser total no IAM e parcial na angina instável e no IAM sem supradesnivelamento do segmento ST.¹⁰

A elevada concentração plasmática de colesterol contida na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) tem relação direta com o desenvolvimento de doença arterial coronariana.¹¹ A hipercolesterolemia e outros fatores de risco para doença arterial coronariana podem agir, além da formação do núcleo lipídico, como ativador das células endoteliais para a expressão de moléculas de adesão e substâncias quimiotáticas e recrutamento de leucócitos inflamatórios como monócitos e linfócitos T, passo inicial na formação da placa aterosclerótica.¹²

O LDL-C, em sua forma altamente oxidada, possa contribuir para a quebra da capa fibrótica mediada por metaloproteinases, predispondo as placas ateroscleróticas à ruptura.¹³ Na década passada, vários e importantes estudos, como o 4S,¹⁴ o CARE¹⁵ e o LIPID,¹⁶ demonstraram que o tratamento com estatinas diminuía o risco de morte e eventos cardiovasculares isquêmicos quando associados à diminuição média de 25% a 35% do LDL-C, tanto na prevenção primária como na prevenção secundária em pacientes com doença arterial coronariana estável.

Novas tendências indicam que o aumento de triglicérides aumenta o risco de doença arterial coronariana de forma independente.¹⁷ Quando essa alteração está associada à baixa concentração do colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e/ou à alta concentração de LDL-C, o risco aumenta consideravelmente. Novas evidências indicam que aumentos modestos nos

triglicerídeos aumentam o risco de eventos coronarianos e a progressão da doença arterial coronariana, como também a formação de novas lesões.^{18, 19}

A baixa concentração plasmática do HDL-C tem sido apontada como um dos mais fortes fatores de risco independentes para a doença aterosclerótica coronariana.¹¹ Altos níveis de HDL-C na circulação estão associados com a diminuição de doença cardiovascular pois o HDL-C auxilia na excreção de colesterol extra através da ligação com receptores hepáticos. A ateroproteção fornecida pelo HDL-C é em parte devida à ação do HDL-C de carregar colesterol extra-hepático ao fígado para sua excreção na bile em um processo conhecido como transporte reverso de colesterol. Este processo envolve a ligação do HDL-C ao receptor hepático *scavenger* –BI (SR-BI). Portanto, o HDL-C não é meramente um marcador, mas um potente mediador da saúde cardiovascular.^{110,111}

A inflamação tem uma forte participação na aterosclerose. Os processos inflamatórios são reconhecidos por exercerem um papel central na patogênese da aterosclerose e suas complicações. Níveis plasmáticos de diversos marcadores de inflamação estão associados a riscos cardiovasculares futuros. Estes marcadores incluem as moléculas de adesão celular, as citosinas, as enzimas pró-aterogênicas e a proteína C-reativa (PCR).²¹

A PCR é um reagente não específico da fase aguda, facilmente medido e de alta confiabilidade carregando forte poder preditivo para eventos cardiovasculares mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis. Níveis elevados de PCR estão associados a traumas, infecções ou doenças inflamatórias. Evidências recentes sugerem que a PCR pode estar diretamente envolvida na gênese da aterosclerose, e que a placa arterial pode produzir PCR, independente das vias hepáticas de produção tradicionalmente conhecidas.²¹

Verheggen et al., acompanharam pacientes com angina instável e correlacionaram marcadores de inflamação com a evolução intra-hospitalar. Neste estudo demonstraram que os níveis de PCR, fibrinogênio e velocidade de hemossedimentação globular foram maiores nos pacientes com angina refratária, quando comparados com aqueles que apresentaram evolução hospitalar livre de eventos clínicos.²⁴ Outros estudos reforçaram a descoberta de que indivíduos com níveis mais elevados de PCR^{25, 26} e fibrinogênio²⁷ apresentaram pior evolução do quadro de angina instável e de infarto não-Q.

A PCR ultra-sensível tem um efeito aditivo quando combinada com o colesterol total e a relação colesterol total/HDL-colesterol, aumentando consideravelmente o valor preditivo desses testes. A dosagem da PCR por método ultra-sensível pode contribuir tanto para a identificação de indivíduos assintomáticos com risco de doença cardiovascular por aterosclerose, como para o acompanhamento de pacientes que já tenham doença cardiovascular.²² A intensificação da atividade física, perda de peso, e cessação do fumo é recomendada para aqueles indivíduos com PCR elevada, mas ainda não está claro se drogas com efeito anti-inflamatório serão benéficas neste sentido, e nem se tratar intensivamente estes indivíduos resultará em menor risco cardiovascular.²¹ Estudos têm mostrado que a PCR tem também bom valor preditivo na determinação de risco de eventos vasculares futuros em pacientes com síndromes coronarianas agudas, tais como infarto do miocárdio e angina instável, em indivíduos com angina estável e em pacientes que foram submetidos a colocação de *stents* coronarianos.²³

A abordagem atual da prevenção da doença cardiovascular envolve a identificação dos seus chamados fatores de risco. Sabe-se que, quanto maior o

número destes fatores de risco num indivíduo, maior risco de mortalidade cardiovascular ele apresenta.²⁸

O estudo MRFIT²⁹ foi projetado para avaliar a influência combinada da pressão sangüínea, do nível do colesterol do soro e do tabagismo na morte por doença cardiovascular e descrever como estas associações variam em 316.099 homens selecionados para o estudo. O status vital dos participantes foi determinado após um acompanhamento médio de 12 anos. Neste período 6327 mortes por doença cardíaca foram identificadas. Uma forte e gradativa relação entre os níveis de colesterol acima de 4.65 mmol/L (180 mg/dl), pressão sistólica acima de 110 mmHg, e diastólica acima de 70 mmHg e mortalidade por doença cardíaca ficou evidente. O padrão de uma forte relação gradativa e contínua entre o colesterol e o risco de morte por doença cardíaca ajustado para 6 anos prevaleceu em não-fumantes normotensos, fumantes normotensos, não-fumantes hipertensos e fumantes hipertensos. Estes dados demonstram que a relação entre o colesterol e a morte por doença cardíaca não é limítrofe, com um aumento confinado aos 2 quintis mais altos, porém é uma relação forte e contínua que poderosamente afeta a grande maioria dos homens americanos de meia idade. O estudo MRFIT demonstrou uma relação contínua entre o risco de doença cardíaca e o colesterol em pelo menos 3.0 mmol/L e talvez até mais.

Também demonstrou que a terapia é mais importante para os grupos em alto risco, como os diabéticos, cuja associação de múltiplos fatores de risco carrega consigo acentuação do risco de mortalidade cardiovascular em relação aos não-diabéticos. No MRFIT³⁰ observou-se que indivíduos diabéticos sem nenhum fator de risco associado apresentavam progressivamente 3 vezes maior risco de morte por doença cardiovascular do que os não diabéticos. A associação do fumo, hipertensão

arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia aumenta progressivamente este risco em ambos os grupos, porém mais significativamente nos diabéticos.

Portanto, as descobertas de pesquisas dos estudos epidemiológicos em perspectiva em um número de populações nos Estados Unidos nos últimos 40 anos estabeleceram convincentemente que o alto nível de colesterol, a hipertensão arterial sistêmica, e o tabagismo são fatores de risco associados ao desenvolvimento acelerado do IAM, da morte súbita, e da morte por doença coronariana. No entanto, estes não são os únicos fatores de risco associados ao desenvolvimento prematuro de doença coronariana, mas estes fatores são modificáveis e fornecem uma forte expectativa de que uma redução destes fatores deve ter o resultado benéfico de reduzir a taxa do desenvolvimento de ataques cardíacos prematuros.³¹

Hoje consideram-se fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana a hipertensão arterial sistêmica, o tabagismo, a dislipidemia, a obesidade, o sedentarismo, os antecedentes familiares de cardiopatia isquêmica precoce e o DM. Já dentre os fatores de risco emergentes, ou seja, fatores de risco que foram recentemente identificados, mas ainda não usualmente utilizados na prática clínica, estão os marcadores inflamatórios,³² fibrinogênio³³ e lipemia pós prandial.³⁴

A prevalência dos fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana em nosso Estado foi recentemente estudada pelo Serviço de Epidemiologia desta Instituição, observando-se HAS em 20,4% dos indivíduos avaliados, fumo em 38% dos homens e 29,6% das mulheres, colesterol elevado em 5,6%, sobrepeso e obesidade em 56,3%, história familiar de cardiopatia isquêmica em 57,3%, sedentarismo em 71,3% e DM em 11,6%. A elevada prevalência dos fatores de risco para doença arterial coronariana em nosso meio vem confirmar a importância da

aplicação, com maior ênfase, de medidas preventivas para as doenças cardiovasculares em nosso Estado.³⁵

Além de maior risco para doenças cardiovasculares, indivíduos com DM apresentam pior prognóstico, com menor tempo de sobrevivência em longo prazo, apresentando maior risco de apresentarem novo evento cardiovascular, piora da insuficiência cardíaca congestiva e conseqüente desfecho desfavorável ao tratamento cirúrgico.³⁶ Com base nestes dados, progressivamente o DM vem ganhando maior importância dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo considerado equivalente de doença arterial coronariana.^{37,28}

Assim como o DM, segundo declaração conjunta entre a *American Diabetes Association* (ADA) e a *European Association For The Study Of Diabetes* (EASD), todos os fatores de risco cardiovasculares devem ser tratados individualmente e agressivamente nesses pacientes.³⁸

O coeficiente de mortalidade por DM aumentou significativamente nos últimos vinte anos, passando de 4,5 para 17,5 por 100.000 nos homens e de 6,8 para 20,8 por 100.000 nas mulheres. Chama a atenção também o diabetes que já é a 5ª causa de morte nas mulheres e a 10ª nos homens, em Porto Alegre.³⁹ O DM é um marcador independente da mortalidade após infarto agudo do miocárdio.^{40,41}

1.1 DIABETES MELLITUS E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por deficiência ou defeito na resposta secretora de insulina, por menor utilização da glicose e conseqüentemente hiperglicemia.⁴² O efeito final consiste num distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas, com complicações em longo prazo que afetam o coração, os vasos sangüíneos, os rins, os olhos e os nervos.⁴³

A natureza sistêmica da aterosclerose e suas complicações implicam em uma variedade de efeitos nos vasos sangüíneos. O DM altera as funções das artérias que predis põem esses pacientes ao desenvolvimento e à progressão da aterosclerose.

Os mecanismos bioquímicos para explicar anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia são: 1) formação de produtos avançados da glicosilação não enzimática (AGEs); 2) aumento da atividade da aldose-reductase, levando a alterações decorrentes do aumento de sorbitol e redução de mio-inositol; 3) alteração de radicais livres e estado de oxidação e 4) ativação da proteína quinase via acúmulo hiperglicemia-induzido de diacilglicerol. O aumento da glicose intracelular é o principal determinante do dano tecidual causado pelo diabetes, podendo ser reversível quando restaurada a normoglicemia ou não reversível mesmo revertida a hiperglicemia, pois se originou de alterações cumulativas em macromoléculas de vida longa.⁴⁴

Conforme citado anteriormente, o NCEP (National Cholesterol Education Program) estabeleceu o DM como sendo de risco equivalente ao da doença arterial coronariana, o que demanda, portanto, uma terapia anti-aterosclerótica agressiva já que o paciente diabético requer uma terapia de cada anormalidade metabólica para atenuar a aterogênese.²⁸ A aterosclerose causa a maioria das mortes e grande parte

das incapacidades nos pacientes com diabetes.³⁰ A alteração metabólica característica do DM afeta adversamente cada elemento celular dentro da parede vascular. O tratamento intensivo da gama de anormalidades metabólicas associadas com o DM além da hiperglicemia pode reduzir as taxas de IAM e morte.

A hiperglicemia é uma manifestação cardinal do DM que adversamente afeta a função vascular os lipídios e a coagulação. O tratamento intensivo da hiperglicemia reduz o risco de complicações microvasculares, tais como a nefropatia e a retinopatia.⁴⁵

Embora o tratamento estrito da hiperglicemia em pacientes com DM tipo 2 não tenha reduzido significativamente a incidência de infarto ou morte em grande estudo realizado no Reino Unido⁴⁶ a preponderância das evidências fisiopatológicas e epidemiológicas sugerem que a hiperglicemia aumenta a taxa de eventos cardiovasculares e piora os resultados. Recentemente, estudo que deu continuidade ao estudo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*),⁴⁵ mostrou redução de risco cardiovascular da ordem de 57% em pacientes com DM do tipo 1 que haviam sido submetidos por em média 9 anos de tratamento intensivo da hiperglicemia vs aqueles que haviam recebido tratamento convencional.⁴⁷

Também o controle estrito da pressão sangüínea diminui a taxa de eventos cardiovasculares mais em pacientes com DM do que em pacientes sem DM.⁴⁸ A HAS é aproximadamente duas vezes mais freqüente em pacientes diabéticos comparativamente a pacientes sem a doença.¹⁵ Dados recentes sugerem que pessoas com hipertensão também estão mais predispostas a desenvolverem diabetes que indivíduos não hipertensos. Mais de 75% das doenças cardiovasculares em diabéticos têm sido atribuídas à HAS, levando desta forma, a recomendações para adesão de um tratamento mais agressivo de ambas as patologias.⁴⁹ Na verdade, o controle da HAS

representa a mais importante intervenção limitando os eventos cardiovasculares com maior eficácia do que o controle glicêmico,⁵⁰ já que a HAS é uma condição comum de comorbidade na síndrome metabólica e ocorre mais frequentemente em pacientes DM tipo 2.⁴⁸ Devido à hipertensão ser o maior determinante de eventos cardiovasculares em diabéticos tipo 2, é necessário estrito controle pressórico nestes indivíduos. De fato, em diabéticos tipo 2, os benefícios do controle pressórico estrito superam os benefícios de um controle glicêmico intensivo, como demonstrado no UKPDS (*UK Prospective Study*)⁵¹.

Neste sentido a modulação do sistema renina-angiotensina parece particularmente importante no DM. O estudo HOPE⁵² – *Heart Outcomes and Prevention Evaluation* – demonstrou redução significativa das taxas de IAM, acidente vascular cerebral e morte em pacientes com diabetes e um fator de risco cardiovascular adicional. Igualmente, o estudo LIFE⁵³ – *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension* – demonstrou uma redução na mortalidade cardiovascular e total com o uso de losartan. O mesmo não foi evidenciado no estudo UKPDS (UKPDS 39)⁵⁴, o qual não evidenciou vantagens no uso de captopril em relação ao uso de atenolol no tratamento da hipertensão destes pacientes. É preferencial, para o tratamento da HAS no DM, especialmente se o paciente apresentar nefropatia diabética, o uso de drogas que inibam o sistema renina-angiotensina.⁵⁴

Conforme já comentado, o DM é um marcador independente da mortalidade após IAM.^{40, 41} Assim como em outras regiões, no Rio Grande do Sul, os pacientes diabéticos são uma população de particular risco cardiovascular, além da natureza da doença metabólica, apresentam mais frequentemente hipercolesterolemia e obesidade do que indivíduos sem diabetes.⁴⁴

A respeito disso, dados de um estudo que avaliou a mortalidade cardiovascular com seguimento de oito anos em pacientes diabéticos e não-diabéticos sugerem que pacientes diabéticos sem histórico de IAM correm tão alto risco de IAM quanto os pacientes não diabéticos com histórico de IAM.⁵⁵

Recentemente, este estudo foi expandido para um período observacional de 18 anos, mostrando que os indivíduos com diabetes sem IAM prévio e IAM prévio sem diabetes indicam risco semelhante de morte por doença cardiovascular em homens e mulheres. No entanto, este risco é maior nas mulheres que têm diabetes sem qualquer evidência de doença cardiovascular.⁵⁶ Quando os sexos foram analisados separadamente o risco relativo de morte por doença cardiovascular para indivíduos diabéticos sem IAM prévio comparado com o de indivíduos não diabéticos com IAM foi um pouco maior em mulheres do que em homens. Quando o critério utilizado foi qualquer evidencia prévia de doença cardíaca o diabetes foi um fator de risco mais forte de doença cardíaca quando os sexos foram analisados em conjunto.

A presença do diabetes teve um maior efeito na mortalidade por doença cardíaca tanto em homens quanto em mulheres comparado com os indivíduos não diabéticos com qualquer evidência previa de doença cardíaca. Entretanto quando critérios menos específicos de evidência prévia de doença cardíaca foram usados (IAM, angina pectoris e mudanças no eletrocardiograma isquêmico), a presença do diabetes teve um efeito muito maior na mortalidade por doença cardíaca do que evidência prévia de doença cardíaca em indivíduos não diabéticos.⁵⁶

Estes dados foram confirmados em meta-análise de 37 estudos prospectivos. Os autores concluíram, a partir da revisão de vários estudos, que o risco relativo para a doença coronária fatal associada com o diabetes é 50% mais alto nas mulheres do

que nos homens. Este risco coronário excessivo pode ser explicado por um perfil de risco cardiovascular mais adversos entre mulheres com o diabetes, combinado com as possíveis disparidades no tratamento que favorecem homens.⁵⁶

Também se constatou neste estudo que as mulheres diabéticas não somente apresentam níveis significativamente mais elevados da pressão arterial e de lipídios do que os homens com diabetes, mas que a diferença nos níveis entre pessoas com e sem diabetes foram significativamente maiores nas mulheres do que nos homens. Isto potencialmente explicaria porque, após o ajuste, a atenuação do risco relativo foi consideravelmente maior entre mulheres com diabetes do que entre seus equivalentes masculinos, sugerindo que a diferença do sexo no risco de doença cardiovascular está mediado em grande parte pelas diferenças nos níveis dos fatores de risco cardiovascular.⁵⁶

Alternativamente, o risco coronário mais elevado associado com o diabetes observado nas mulheres pode refletir uma tendência no tratamento que de alguma forma favoreça os homens. Estudos recentes demonstraram que os homens com diabetes ou doença cardiovascular estabelecida estão mais propensos a receber aspirina, estatinas, ou drogas anti-hipertensivas do que as mulheres. Por exemplo, um estudo mostrou que somente 35% das mulheres com diabetes ou doença cardiovascular foram prescritas estatinas comparado com 45% dos homens com o mesmo histórico médico.⁵⁶

Em dois estudos recentes dos Estados Unidos, as mulheres com diabetes também estiveram menos propensas a serem tratadas com aspirina e agentes de redução lipídica ou a alcançar níveis recomendados de LDL-C ou de pressão sanguínea do que os homens. Conseqüentemente um tratamento mais agressivo dos

fatores de risco para a doença cardíaca nos homens com diabetes pode explicar um grande componente do excesso de risco associado com o diabetes nas mulheres.⁵⁷

Ann Marie e cols⁵⁸ reforçam que o risco relativo de morte por doença cardiovascular associado com o DM é maior nas mulheres que nos homens. O estudo demonstrou que entre uma população sem doença cardíaca isquêmica e diabetes prevalente, homens e mulheres apresentando síndrome metabólica estavam de 1,5 a 2 vezes mais propensos a desenvolver doença cardíaca após ajuste para fatores de risco estabelecidos. O risco relativo de mortalidade por doença cardíaca associado ao diabetes provou apagar o “distanciamento entre os gêneros” nas taxas de incidência de diabetes entre homens e mulheres. Haffner e cols.⁵⁵ já haviam relatado que a associação entre a síndrome metabólica e a mortalidade por doença cardíaca foi mais do que duas vezes maior em mulheres do que em homens e sugerem que uma possível explicação para isso seja a forte associação que existe entre o diabetes a doença cardíaca e as mulheres. Entretanto, o estudo relaciona risco significativamente maior de doença cardíaca associada com a síndrome metabólica nas mulheres está presente entre indivíduos sem diabetes ou doença cardíaca prevalente, sugerindo que a interação entre os sexos observada é improvável que seja somente devido à hiperglicemia.⁵⁶

Em resumo, esses estudos demonstram que o DM tipo 2 é um equivalente de doença coronariana, se o infarto prévio for utilizado como critério para definir doença coronariana. No entanto, quando critérios menos restritos para doença coronária prévia forem usados, tais como IAM, angina pectoris ou mudanças no ECG isquêmico, o DM tipo 2 traz um risco maior do que a doença coronária prévia especialmente em mulheres. Estas descobertas enfatizam a necessidade de um controle ativo dos fatores de risco cardiovasculares na prevenção de doenças

coronárias em indivíduos com diabetes tipo 2, particularmente em mulheres.⁵⁶ Além disso, confirmam a sabedoria da inclusão de indivíduos diabéticos nas categorias de alto risco para um controle agressivo de fatores de risco para doença cardíaca coexistentes, especialmente a hipertensão e/ou a dislipidemia e da mudança do critério de diagnóstico do diabetes para que mais indivíduos em alto risco de mortalidade por doença cardíaca possam ser reconhecidos.⁵⁹

1.2 TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA DO DIABETES MELLITUS E SEUS EFEITOS CARDIOVASCULARES

Estudos clássicos (UKPDS, DCCT) demonstraram que um controle metabólico rigoroso pode reduzir o início e progressão das complicações microvasculares nos pacientes com DM. A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) é um índice amplamente empregado, que nos dá uma idéia do controle glicêmico de dois a três meses antes de sua determinação. Atualmente, é o indicador mais aceito, que reflete o controle glicêmico em longo prazo, sobre o qual estão baseados os ensaios clínicos citados (UKPDS, DCCT).^{45,46}

Resultados do estudo DCCT⁴⁵ demonstram uma diferença impactante nas chances de desenvolvimento das três principais complicações microvasculares diabéticas: a redução de 60% no risco relativo de retinopatia diabética, de 56% menos progressão da doença renal, e de 60% menos de progressão de neuropatia, no grupo dos pacientes do tratamento intensivo da hiperglicemia com insulina. Esta redução nas complicações do diabetes foram observadas em todos os subgrupos, masculino/feminino, adulto/jovem adulto, e início recente/remoto do diabetes. As diferenças entre os grupos intensivo e convencional foram aparentes dentro de 3 anos, e as curvas da taxa de desenvolvimento de complicações dos dois grupos divergiram progressivamente durante o seguimento. Não houve aumento no número

de óbitos para o grupo intensivo, mudanças de comportamento, ou outros resultados adversos, à exceção da frequência aumentada de hipoglicemia, e de um aumento um tanto maior no ganho de peso nos pacientes deste grupo. Estes resultados foram os mais importantes determinantes na confirmação de que pacientes com diabetes tipo 1 se beneficiam de controle metabólico intensivo, guiando a partir de 1993 as diretrizes do tratamento destes pacientes de forma definitiva.

Embora o DCCT tenha incluído no estudo somente pacientes com DM do tipo 1, ele demonstrou que todos esforços visando a redução na HbA1c em pacientes diabéticos diminuiria os riscos de complicações microvasculares de alguma forma, tornando essas medidas de grande vantagem para todo paciente que as utilizasse, onde as complicações diabéticas poderiam ser atrasadas ou prevenidas.

Resultados do UKPDS,⁴⁶ um grande estudo multicêntrico realizado no Reino Unido comparando os efeitos do controle glicêmico intensivo *versus* o tratamento convencional, quanto ao risco de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM tipo 2, confirmam que a utilização de um tratamento intensivo da hiperglicemia diminui o risco de complicações crônicas microvasculares da doença. O tratamento glicêmico intensivo reduziu de forma limítrofe o risco de IAM em 16% ($p=0,05$). Tendo em vista a agregação de fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2, é provável que o tratamento intensivo destes fatores de risco reduza mais o risco de doença cardiovascular. A terapia do diabetes não se trata mais de somente uma diminuição dos níveis de glicose, mas de uma redução geral dos fatores de risco para as complicações do diabetes. Talvez por este motivo os resultados do UKPDS não tenham sido definitivos quanto à doença macrovascular.

Dados recentes de acompanhamento em longo prazo dos pacientes com DM tipo 1 que participaram do DCCT, avaliando espessura íntima-média de carótidas,

um indicador precoce de aterosclerose, mostraram redução neste parâmetro nos pacientes intensivamente tratados.⁶⁰ Outros dados provenientes do mesmo estudo (DCCT) voltaram a valorizar o tratamento da hiperglicemia na prevenção da doença cardiovascular: houve redução de 57% no desfecho combinado de risco de IAM, acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular nos pacientes que receberam insulino terapia intensiva nos primeiros 9 anos de estudo.⁴⁷ Portanto, melhoras na terapia permitirão um controle glicêmico mais eficaz e permitirão um re-teste da hipótese de que o controle glicêmico intenso reduz as complicações macrovasculares ateroscleróticas.

Em particular, há evidências do benefício de tais intervenções denominadas “intervenções de um único fator” que são feitas separadamente como, por exemplo, somente o controle intensivo da glicose, ou dos lipídios, ou da pressão arterial, bem como o tratamento da microalbuminúria e o uso regular de aspirina. O estudo STENO-2 tentou fechar a lacuna na falta de evidências sobre o benefício de intervenções multifatoriais testando uma intervenção multifatorial intensiva em comparação ao tratamento convencional (de um único fator separadamente), trazendo informações sobre a eficácia de intervenções multifatoriais na doença cardiovascular em pacientes diabéticos.

Este estudo avaliou o efeito na doença cardiovascular de uma intervenção intensificada, objetivada, multifatorial que incluísse uma modificação no comportamento e uma terapia polifarmacológica visando diversos fatores de risco modificáveis nos pacientes com diabetes tipo 2 e comparou este método com uma intervenção convencional. O estudo forneceu evidência de que uma intervenção multifatorial agressiva pode diminuir o risco de eventos cardiovasculares e microvasculares em pacientes diabéticos em aproximadamente 50%.⁶¹

O estudo DIGAMI avaliou pacientes diabéticos com IAM, a fim de avaliar sua mortalidade em longo prazo de acordo com o uso ou não de tratamento intensivo com insulina a partir da ocorrência do evento isquêmico. Este prognóstico foi melhorado através de um cuidado metabólico rigoroso (tratamento intensivo com insulina), reduzindo substancialmente o risco de morte. O efeito observado em 1 ano continuou por pelo menos 3,5 anos, apresentando uma redução absoluta na mortalidade de 11%. Os autores concluíram que a infusão de insulina-glicose seguida de um tratamento intensivo com insulina subcutânea em pacientes diabéticos com IAM melhora a sobrevida em longo prazo.⁶² No entanto, o fato dos pacientes que receberam insulina e glicose após o IAM terem sido intensivamente tratados em nível ambulatorial subsequente impediu a avaliação de qual intervenção (aguda ou crônica) teria causado o benefício observado.

Na tentativa de diferenciar qual intervenção, aguda ou crônica, teria causado benefícios idealizou-se o DIGAMI. No estudo DIGAMI 2,⁶³ mais de 1200 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 admitidos por IAM foram randomizados a 3 protocolos de controle. O grupo 1 (n=474) recebeu infusão aguda de insulina-glicose por 24h seguida de um controle glicêmico em longo prazo baseado em insulina subcutânea. O objetivo do tratamento para os pacientes deste grupo foi um nível de glicose em jejum de 5-7 mmol/l (90-126 mg/dl) e um nível de glicose não em jejum de <10 mmol/l (180 mg/dl). O grupo 2 (n= 473) recebeu infusão de insulina por 24 h seguida de um controle ambulatorial convencional. O grupo 3 (n=306), recebeu controle metabólico de rotina de acordo com a prática local, que ficou sob a responsabilidade e descrição do médico no comando. Além da infusão inicial dada aos pacientes no grupo 2, o tratamento de redução de glicose dos grupos 2 e 3 ficou ao cargo do médico responsável pelos mesmos e de acordo com as práticas locais.

Informações atualizadas de HbA1c e glicose foram preditores significativos e independentes de mortalidade em conjunto com fatores de risco tradicionais (idade, insuficiência cardíaca e creatinina elevada). O aumento da glicose ou de HbA1c foi associado com um aumento na mortalidade em 20%, reforçando a importância de estratégias de controle e agentes farmacêuticos que possam normalizar os níveis de glicose. No entanto, o estudo DIGAMI 2 não mostrou diferenças na morbidade ou na mortalidade entre os grupos estudados.

Cheung et al⁶⁸, procuraram determinar se um controle glicêmico intensivo através de uma infusão de insulina com uma taxa variável reduzia a mortalidade entre pacientes hiperglicêmicos com IAM. Um total de 240 pacientes foram randomizados em 2 grupos para receber terapia de infusão de insulina por pelo menos 24 horas com o objetivo de reduzir a glicemia para menos do que 180 mg/dl ou terapia convencional e foram acompanhados por até 6 meses. Seus resultados mostram que a infusão de insulina, mantendo glicemias menores do que 180 mg/dl não reduziu a mortalidade nos pacientes que receberam esta terapia. No entanto, os autores observaram menor incidência de insuficiência cardíaca e reinfarto 3 meses após o 1º evento nos pacientes que receberam a intervenção. Uma reanálise agrupando os pacientes de acordo com a glicemia média durante as 24h de infusão mostrou menor mortalidade em indivíduos com glicemias médias abaixo de 146 mg/dl (2% vs 11%/6 meses).

Sabe-se, no entanto, que o tratamento em nível hospitalar com insulina e glicose reduz tanto a mortalidade precoce quanto a mortalidade em longo prazo.⁶² Porém não há evidências de que a terapia com insulina subcutânea seja imprescindível para este resultado, apesar do estudo DIGAMI 2 não ter respondido a

questão lançada de maneira efetiva, não se pode desconsiderar as baixas taxas de mortalidade relatadas, a partir das evidências encontradas.⁶⁴

1.3 PRÉ-DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR

Além do DM, as alterações da tolerância à glicose ainda não diagnosticadas como tal também estão relacionadas com o aumento do risco de doença cardiovascular e o desenvolvimento futuro de diabetes. Estudos evidenciaram que a definição de indivíduos de risco para doença cardiovascular utilizando apenas a medida da glicose plasmática de jejum não identificaria uma considerável proporção de indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento de doença cardiovascular. O estudo DECODE⁶⁵ avaliou a mortalidade associada com os critérios de glicose em jejum da ADA comparados com os critérios da Organização Mundial de Saúde de glicose pós-carga de 2h em um período médio de acompanhamento de 7,3 anos.⁶⁶ Segundo esse estudo, as mudanças propostas nos critérios de diagnóstico que usam somente as concentrações de glicose plasmática de jejum foram preparadas sem uma análise completa de suas implicações na mortalidade e em complicações cardiovasculares. Seus resultados mostram que somente a glicose em jejum não é suficiente para prever a mortalidade relacionada à hiperglicemia e que anormalidades nas concentrações da glicose de pós-carga oral de 2 horas são melhores prognósticos da mortalidade em longo prazo que a glicose em jejum.

O diabetes não diagnosticado previamente e a intolerância à glicose são eventos comuns nos pacientes após IAM, segundo Norhammar.^{67, 68} Em um estudo prospectivo, foram escolhidos 181 pacientes que foram admitidos a unidades de tratamento coronário em duas instituições na Suécia. Desses pacientes, 164 e 144 respectivamente fizeram o teste de tolerância à glicose antes da alta hospitalar por

IAM e novamente após três meses. Cinquenta e oito dos 164 indivíduos (35%, 95% CI 28-43) e 58 dos 144 indivíduos (40%, 32-48) apresentaram intolerância à glicose no momento da alta hospitalar e após 3 meses, respectivamente. Cinquenta e um dos 164 indivíduos (31%, 24-38) e 36 dos 144 indivíduos (25%, 18-32) não tinham diagnóstico prévio de DM. Essas anormalidades podem ser diagnosticadas precocemente, no período após o IAM.

No entanto, Stern e cols⁶⁹ em seu estudo compara a performance dos testes de tolerância oral à glicose (TOTG) e os modelos multivariados que incorporam variáveis clínicas geralmente disponíveis, em sua habilidade de prever doença cardiovascular futura. Os resultados demonstram que embora os valores da glicose em jejum e de 2h sejam ambos estatisticamente significantes preditores de doença cardiovascular, uma melhor detecção de indivíduos em alto risco pode ser alcançada através de um modelo multivariado que incorpore variáveis clínicas, tais como nível de lipídios em jejum, pressão sanguínea, índice de massa corporal, histórico de tabagismo e histórico familiar de doença cardiovascular. A adição do TOTG a este quadro de fatores de risco não resulta em uma melhora significativa na habilidade de prever a doença cardiovascular.

Estes resultados multivariados diferem daqueles de vários outros estudos, incluindo o DECODE, onde o TOTG teve uma contribuição significativa na predição da mortalidade cardiovascular. Estas diferenças podem estar relacionadas ao fato de a mortalidade por doença cardiovascular ser o único desfecho considerado nestes estudos enquanto que no estudo de Stern considerou todos os resultados não fatais. Vale-se ressaltar que o TOTG é necessário para diagnosticar casos de diabetes prevalente, cuja única manifestação é o valor anormal do nível da glicose.

Coutinho e cols⁷⁰ realizaram meta-análise quanto ao risco cardiovascular em pacientes diabéticos e não diabéticos, a partir da análise de publicações sobre o tema e relataram uma relação progressiva entre os níveis de glicose e o risco de doença cardiovascular, mesmo quando estes níveis eram ainda normais pelos critérios usuais. As análises fornecem dados para apoiar o fato de que níveis não diabéticos de glicemia de jejum também estão associados à doença cardiovascular (a glicemia seria considerada um fator de risco contínuo). Gerstein et al⁷¹ completam esta afirmação ao demonstrar que o grau de glicemia medido pela Hb1Ac, indicador de controle glicêmico passado, é um forte e independente determinante de aterosclerose. A relação entre Hb1Ac e aterosclerose é semelhante em grupos étnicos diferentes e não pode ser justificada pelas diferenças em obesidade abdominal, dislipidemia, ácidos graxos livres, secreção de insulina ou resistência à insulina.

O mesmo autor, em reanálise do estudo HOPE, avaliou o risco de eventos cardiovasculares (IAM ou acidente vascular cerebral ou morte por doença cardiovascular), insuficiência cardíaca, morte e nefropatia estabelecida em 4,5 anos de seguimento em relação à HbA1c e glicemia basais em 1,937 não-diabéticos e 1,013 diabéticos. Nos diabéticos, um aumento absoluto de 1% na HbA1c foi preditivo de eventos cardiovasculares futuros (RR=1.07), morte (RR=1.12), insuficiência cardíaca (RR=1.20) e nefropatia estabelecida (RR=1.26) após ajustes para idade, sexo, duração do diabetes, pressão arterial, lipídios e uso de ramipril. Dados semelhantes foram observados de acordo com aumentos da glicemia no grupo como um todo. A associação entre glicemia de jejum e desfechos cardiovasculares manteve-se presente mesmo após ajuste para a presença de diabetes (RR=1.06).⁷²

Já em indivíduos normais quanto à tolerância à glicose, Khaw e cols⁷³ examinaram a relação entre a HbA1c, a doença cardiovascular e a mortalidade total.

Como já descrito, o nível de HbA1c está fortemente ligado ao risco de desenvolver as complicações crônicas em pessoas com diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2. Além disso, testes randomizados demonstram que uma diminuição nos níveis de HbA1c conseqüentemente reduzem estes riscos.^{45,46} O estudo de Khaw, no entanto, demonstra a relação da HbA1c e o risco cardiovascular e sugere que níveis de HbA1c de 6.59% em um indivíduo não diabético prevê um risco cardiovascular mais elevado do que um nível de HbA1c de 5.5%. Mesmo com a exclusão de indivíduos diabéticos, com níveis de HbA1c de 7% ou mais ou indivíduos com doença cardíaca, o aumento do risco de doença cardíaca, de mortalidade cardiovascular e total para cada 1 ponto percentual de aumento nos níveis de HbA1c foi de 40%, 16% e 26% respectivamente, o que mostra que o nível de HbA1c é um fator de risco progressivo independente de eventos cardiovasculares incidentes sem levar em conta o *status* diabético.

Portanto, evidências sugerem uma relação contínua entre as concentrações de glicose sangüínea e o risco cardiovascular até mesmo em níveis abaixo do limite diabético. Estes resultados apontam para a inclusão da HbA1c como indicador de risco cardiovascular, tais como pressão sangüínea e a taxa de colesterol. Portanto, a presença ou a ausência de diabetes se tornaria menos importante do que o nível de HbA1c na avaliação do risco cardiovascular (semelhante ao fato de que o diagnóstico de hiperglicemia se tornou menos importante do que o nível de colesterol LDL) e corrobora a hipótese de que reduzir os níveis de HbA1c tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos pode também reduzir o risco cardiovascular.

Meigs e cols⁷⁴, no entanto, demonstram que os níveis glicêmicos pós-carga oral de 75g de glicose de 2h aumentam o risco de eventos de doença cardiovascular independente dos fatores de risco padrão de doença cardiovascular e dos níveis de

hiperglicemia em jejum ou normais. Demonstra que a medida do nível glicêmico entre indivíduos não sabidos diabéticos contribui muito pouco para informações prognósticas adicionais. A medida dos fatores de risco normoglicêmico padrão (idade, colesterol total, LDL-C e HDL-C, pressão sanguínea sistólica e diastólica, diabetes e tabagismo) permanece sendo a melhor maneira de identificar indivíduos que se beneficiarão de intervenções para reduzir o risco de doença cardiovascular.

Portanto, é incerto afirmar que reduzindo os níveis de HbA1c podemos prevenir a doença cardiovascular nas pessoas com diabetes ou com graus menores de disglycemia. Entretanto, dados epidemiológicos atuais atraíram um grande interesse em atentar-se para este problema. Para tanto, esta pergunta está atualmente sendo respondida diretamente, através de diversos grandes testes clínicos ao redor do mundo que devem ser completados dentro dos próximos 5 anos.

1.4 HIPERGLICEMIA DO ESTRESSE

Doença crítica é qualquer condição que necessita suporte de órgãos vitais em falência, sem o qual a sobrevivência é possível. Esta condição pode ser causada por trauma, cirurgia extensa ou doença clínica grave, e representa uma condição de estresse físico intenso. Apesar de tratamento, complicações são freqüentes e a mortalidade pode atingir até 30% destes pacientes. Tanto a fase aguda, como a crônica, da doença crítica, associam-se com alterações hormonais específicas. Não é consenso se estas alterações são adaptativas ou contribuem para os distúrbios metabólicos característicos destes pacientes, contribuindo para a piora de seu prognóstico.⁷⁵

A hiperglicemia é uma manifestação freqüente da doença crítica, resultando de alterações metabólicas e hormonais que acompanham a resposta de estresse ao

dano que o organismo está sendo submetido. A hiperglicemia aguda tem como efeitos redução da resposta imune à infecção, redução da motilidade gástrica e aumento do tônus cardiovascular. Estas respostas, se ocorrendo também no paciente criticamente doente, são indesejáveis, pois podem amplificar respostas semelhantes causadas pela doença subjacente, retardando a recuperação do indivíduo.⁷⁶ O mecanismo não é claro, mas usualmente considera-se importante a resposta de aumento de catecolaminas induzido pelo estresse e glicogenólise decorrente.

A hiperglicemia de estresse é freqüentemente reconhecida quando as medidas rotineiras da química do sangue em um paciente criticamente doente revelam um nível elevado de glicose sangüínea. A glicose está tipicamente na escala de 140-300 mg/dl, mas ocasionalmente pode exceder 500 mg/dl, especialmente se amplificado por drogas que causam hiperglicemia ou pela glicose intravenosa.⁷⁷ Em alguns indivíduos, a hiperglicemia de estresse pode indicar uma capacidade secretora reduzida de insulina ou uma sensibilidade reduzida à insulina, e é às vezes o primeiro indício de diabetes incipiente. Assim, é ocasionalmente apropriado executar testes de avaliação do diabetes após a recuperação de uma doença em que a hiperglicemia de estresse ocorreu de maneira significativa.⁷⁷ Enquanto a hiperglicemia em jejum no DM é o resultado de uma deficiência absoluta ou relativa de insulina, um aumento agudo na glicemia relacionado ao aumento da atividade de hormônios contrareguladores é normalmente descrito como hiperglicemia de estresse.

Estudos têm demonstrado que pacientes criticamente doentes se tornam hiperglicêmicos por diferentes razões. As alterações no metabolismo da glicose incluindo a resistência à insulina são comuns. Cely et al,⁷⁸ elucidaram a relação da homeostase glicêmica basal e a hiperglicemia durante o estágio crítico da doença. Pacientes com diversas patologias admitidos em uma unidade de terapia intensiva

(UTI) foram classificados como tendo controle da homeostase glicêmica normal, anormal e indeterminado, de acordo com os valores iniciais de Hb1Ac e histórico de diabetes. Nesse estudo foi constatado que havia associação entre a Hb1Ac e hiperglicemia à chegada na UTI com a persistência da hiperglicemia durante a internação. Estas alterações em indivíduos não diabéticos previamente durante a doença crítica são resultado do estresse e de mecanismos da homeostase normalmente adequados: pacientes com maior reserva glicêmica basal, refletidos pela menor Hb1Ac apresentam menos hiperglicemia no decorrer da internação.

Se o estresse causa hiperglicemia em pacientes criticamente doentes, e esta hiperglicemia pode estar relacionada a piores desfechos, seria efetivo tratá-la? O estudo realizado na cidade de Leuven, com indivíduos criticamente doentes de uma unidade de tratamento intensivo, mostrou resultados benéficos com o uso de infusão contínua de insulina e glicose nestes pacientes, onde 63% deles estavam em pós-operatório de cirurgia cardíaca. O estudo comparou um grupo de pacientes tratado intensivamente com insulina e glicose, objetivando que a glicemia fosse mantida entre 80-110 mg/dl, com um grupo tradicionalmente tratado, que recebia infusão de insulina e glicose quando suas glicemias excediam 215 mg/dl, com o objetivo de mantê-las entre 180-200 mg/dl.

O grupo intensivamente tratado apresentou redução no risco de mortalidade de 42% e de mortalidade intra-hospitalar de 34%. A principal causa da diminuição da mortalidade nestes pacientes foi atribuída à redução da frequência de falência de múltiplos órgãos por septicemia. O grupo que recebeu tratamento intensivo apresentou maior número de episódios de hipoglicemia, embora estes não tenham sido acompanhados por eventos adversos graves, uma vez que o algoritmo para

alteração da dose de insulina de acordo com o teste glicêmico garantia sua rápida detecção e correção.⁷⁹

Alcançar valores de glicemia próximos a 110 mg/dl foi necessário para atingir a redução ótima de mortalidade observada, o que sobrepujou, naturalmente, o risco de hipoglicemias.⁸⁰ A avaliação de custo-benefício foi realizada com os dados do estudo DIGAMI e do estudo de Leuven, e ambas as análises favoreceram o uso de insulina e glicose do ponto de vista econômico.⁸¹ Baseado nesses estudos, atualmente o paciente criticamente doente tem indicação de normalização de sua glicemia à entrada em UTI, utilizando insulina contínua apoiando o papel do controle glicêmico na melhora dos resultados nos pacientes quando a infusão de insulina fosse usada para manter o nível de glicose entre 80 e 110 mg/dl. Também há uma melhora de resultados quando a glicose é mantida em < 150 mg/dl.⁸²

O mesmo grupo publicou mais recentemente novo estudo, apenas em pacientes de uma UTI clínica, não incluindo no estudo pacientes criticamente doentes em fase de pós-operatório. No novo estudo foram comparados 1200 pacientes, randomizados a tratamento intensivo com insulina vs convencional. Surpreendentemente, os resultados do estudo anterior não foram confirmados. Não se observou menor mortalidade no grupo que recebeu insulina, mas apenas redução de morbidade (insuficiência renal, retirada da ventilação mecânica e maior rapidez de alta da UTI). Uma análise dos pacientes que ficaram mais do que 3 dias internados na UTI mostrou, no entanto, que os efeitos benéficos do tratamento intensivo da hiperglicemia com insulina eram vistos apenas nesta situação, inclusive menor mortalidade foi observada. Esses resultados indicam a necessidade de grandes estudos multicêntricos randomizados na busca da confirmação dos resultados até agora obtidos.⁸³

1.5 HIPERGLICEMIA NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Uma prevalência elevada de glicosúria em pacientes com IAM foi primeiramente reconhecida em 1931.⁸⁴ Desde então, outros autores mostraram aumento das concentrações de glicemia em pacientes com IAM.⁸⁵ Além disso, uma associação entre hiperglicemia e pior prognóstico após IAM tem sido também observada.⁸⁶

Conforme já comentado, níveis aumentados de glicose sangüínea na admissão em situações de estresse, incluindo IAM, pós-operatório, paciente criticamente doente são comuns e são associados a um aumento de risco de morte em indivíduos com ou sem diabetes conhecida.⁷⁸ No IAM, as respostas do estresse servem para otimizar a performance cardiovascular em curto prazo e incluem aumento da atividade simpática e produção de glicocorticóides. O grau de hiperglicemia pode, portanto, refletir até certo ponto o grau de estresse. No entanto, esta visão de hiperglicemia como um simples marcador pode não ser apropriada.⁸⁷

A hiperglicemia de estresse é um marcador imperfeito da extensão do dano cardíaco. Vários outros fatores, tais como a resistência à insulina e a capacidade do pâncreas em secretar insulina contribuem para a regulação das concentrações de glicose, vários estudos clínicos sugerem que a insulina seja cardioprotetora. Esses estudos apóiam a visão de que a hiperglicemia de estresse é de importância fisiopatológica em pacientes com IAM e também está associada com um aumento no risco de mortalidade em pacientes diabéticos com IAM. Além disso, a definição de hiperglicemia de estresse torna-se muito difícil em pacientes sem DM, pois as concentrações de glicose na linha base não são conhecidas.⁸⁸

A hiperglicemia em pacientes não diabéticos pode representar o diabetes não diagnosticado ou uma resposta fisiológica ao estresse, de acordo com dados obtidos em outros estudos.^{89,90} Além disso, é sugerida a existência do estresse como fator

responsável pela elevação da glicose no IAM, porém ainda não está estabelecida amplamente se esta situação denota efetivamente um pior prognóstico em longo prazo. É possível que a hiperglicemia de estresse possa ser um marcador de dano miocárdico extenso,⁹¹ já que a hiperglicemia, tanto aguda quanto crônica, também está relacionada a um comprometimento da função endotelial,⁹² à liberação de catecolaminas, à diminuição da sensibilidade à insulina⁹³ e à diurese osmótica.

Alguns estudos mostraram aumento de mortalidade em pacientes com IAM em associação com a ocorrência da hiperglicemia de estresse. Durante o IAM a hiperglicemia é associada com um aumento nos níveis de marcadores inflamatórios, ocorrendo uma expressão aumentada das células citotóxicas e uma expressão reduzida das células T, o que implica em limitar o processo imune. Um aumento do processo imune inflamatório parece ser um mecanismo que provavelmente liga a hiperglicemia aguda a resultados pobres em pacientes com IAM.⁹⁴

O controle glicêmico na admissão do paciente com síndrome coronariana aguda poderia fornecer informação prognóstica adicional, permitindo a identificação dos indivíduos com intolerância à glicose que apresentam o maior risco de mortalidade. O diabetes não diagnosticado previamente e a intolerância à glicose são eventos comuns nos pacientes após IAM, segundo Norhammar.⁶⁹ Os resultados deste estudo sugerem, conforme descrito, que a hiperglicemia em jejum e de pós-carga na primeira fase de um IAM poderia ser utilizada como marcador de indivíduos de alto risco, e quão alta é a prevalência de anormalidades no metabolismo da glicose nestes pacientes (66%), o que frequentemente não é diagnosticado.

Timmer JR et al⁹⁵ em estudo realizado atentam para o fato de que a cada três pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda pelo menos um apresenta

distúrbio no metabolismo da glicose. A intervenção rigorosa nos pacientes diabéticos e intolerantes à glicose do controle dos fatores de risco poderia ser importante neste sentido.

Hashimoto e cols⁹⁶ reforçam a idéia de que uma avaliação a partir do TOTG é essencial para identificar casos de diabetes não diagnosticado previamente. O estudo demonstrou que pacientes japoneses com síndrome coronariana aguda que não se sabiam diabéticos apresentaram uma alta prevalência de hiperglicemia de pós-carga causada primeiramente pela secreção anormal de insulina associada com uma doença coronariana avançada comparada com indivíduos com nível normal de glicose. Portanto, este estudo apóia fortemente a noção de que a avaliação do teste oral da tolerância a glicose da hiperglicemia de pós-carga é essencial para identificar qualquer caso de diabetes não diagnosticada previamente entre pacientes japoneses com síndrome coronariana aguda.

Ramachandran e cols⁹⁷ demonstram uma alta prevalência de intolerância à glicose em indivíduos indianos asiáticos com síndrome coronariana aguda. Esta população de não diabéticos demonstrou uma alta prevalência de hiperglicemia após síndrome coronariana aguda. A síndrome coronariana aguda foi associada com a resistência a insulina e a níveis elevados de insulina específicos pró-insulina e altas proporções de pró-insulina – à- insulina. Observou-se, portanto, que a maioria dos pacientes indianos asiáticos com síndrome coronariana aguda sem histórico de diabetes apresentaram disglucemia, com uma pequena proporção provavelmente sendo induzida pelo estresse. Em um período curto de acompanhamento percebeu-se que quase dois terços dos indivíduos continuou a apresentar anormalidades no metabolismo da glicose o que vem a confirmar, portanto a associação da resistência à insulina e a doença cardiovascular especialmente por estar bem estabelecido que os

indiano-asiáticos apresentam um risco mais elevado de desenvolver DM e doença coronariana. Além disso, um aumento nos níveis de insulina plasmática, pró-insulina e resistência à insulina foram associados com síndrome coronariana aguda sem levar em consideração o *status* glicêmico.

O fato de pacientes com IAM, sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus apresentarem alta prevalência de anormalidades da tolerância à glicose motivou estudo recente na busca de explicações fisiopatológicas para estes achados. Os 168 indivíduos com IAM selecionados foram classificados de acordo com os resultados de um TOTG em normoglicêmicos, com intolerância à glicose ou com DM, e avaliados quanto à resistência à insulina (avaliada pelo índice HOMA) e capacidade secretora pancreática (avaliada pelo índice insulinogênico). Os autores demonstram que as alterações do metabolismo da glicose encontradas nestes pacientes devem-se principalmente a uma redução da função das células beta-pancreáticas, o que indica que a hiperglicemia pós-IAM não é um fenômeno determinado pelo estresse, mas reflete distúrbios prévios da regulação da glicose, presentes previamente ao evento.⁹⁸

Umpierrez et al estudaram pacientes hiperglicêmicos internados e sugerem que em unidades gerais a hiperglicemia hospitalar representa um importante marcador de resultados ruins bem como de mortalidade em pacientes com ou sem histórico de diabetes. Em seu estudo demonstram que a hiperglicemia esteve presente em 38% dos pacientes admitidos ao hospital sendo que 1/3 deles não apresentavam histórico de diabetes antes da admissão. Chama a atenção que 16% dos pacientes com hiperglicemia recente morreram comparados com 3% dos pacientes com histórico de diabetes sendo que concentrações de glicose aleatórias na admissão em pacientes com hiperglicemia recente foram mais baixas do que em pacientes com

diabetes. Estes resultados sugerem que o controle rígido da glicose em pacientes hospitalizados com hiperglicemia seja imprescindível.⁹⁹

Alguns autores também demonstraram resultados semelhantes em pacientes internados por síndrome coronariana aguda. Fava et al investigou o valor prognóstico da taxa de glicose na admissão em pacientes diabéticos e não diabéticos e descobriu que dos 898 pacientes participantes, houve uma maior associação entre a mortalidade e a taxa de glicose em diabéticos mais uma vez relatando o mau prognóstico que a alta taxa de glicose na admissão carrega.¹⁰⁰

Yudkin e Oswald em um estudo comparativo em pacientes diabéticos e não diabéticos relataram níveis mais elevados de mortalidade nos pacientes diabéticos (42%) do que em não diabéticos (24.7%). Entre os pacientes diabéticos os níveis de glicose na admissão foi mais alto entre os pacientes com insuficiência cardíaca ou nos que morreram porém o valor de HbA1c não foi relacionado ao resultado hospitalar. Além disso, ao comparar estes pacientes diabéticos com IAM com pacientes diabéticos sem IAM relatam haver um maior risco de admissão por IAM nos primeiros cinco anos pós diagnóstico de diabetes e que os pacientes com IAM apresentaram níveis de HbA1c mais baixos.⁸⁵

Dados de Nordin¹⁰¹ demonstram uma surpreendente alta prevalência da intolerância a glicose na admissão e sugerem um papel central para a síndrome de resistência a insulina na etiologia de IAM, apoiando resultados relatados em Capes et al⁹⁰ de que a hiperglicemia na admissão carrega um prognóstico adverso independente do diagnóstico de diabetes. Wahab e cols¹⁰² avaliaram se os níveis de glicemia na admissão por IAM prevêm a mortalidade hospitalar, pois estudos anteriores haviam sido feitos com grandes variações em relação às definições de hiperglicemia, às análises dos fatores de risco e os resultados. Foram identificados

1731 pacientes com IAM no período de um ano. Os pacientes com ou sem histórico de DM foram avaliados quanto à presença de hiperglicemia (glicemia > 198 mg/dl). O estudo concluiu que os pacientes não diabéticos com glicemia acima de 198 mg/dl e todos os pacientes diabéticos demonstraram um aumento na mortalidade comparativamente aos pacientes não diabéticos com glicemia menor do que 198 mg/dl no momento do IAM. Isto significa que a hiperglicemia está associada com uma pior evolução do IAM, mesmo entre pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes, conferindo maior risco, sugerindo que o status da mesma, por si só, pode contribuir para um desfecho adverso ou ser um marcador chave para tal.

Um dos maiores estudos contemporâneos sobre a correlação do prognóstico da hiperglicemia de estresse na síndrome coronariana aguda demonstra a relação entre a glicemia na admissão do paciente e risco de resultados adversos através de uma ampla faixa de concentração de glicose. Evidências de uma tendência linear entre esta glicemia na admissão e complicações particularmente morte cardíaca e insuficiência ventricular esquerda.¹⁰³ Uma descoberta importante deste estudo foi que as correlações de prognóstico da glicemia na admissão não diferiram significativamente entre pacientes com IAM daqueles com angina instável. Uma análise multivariada da associação independente da glicemia na admissão com resultados adversos mostrou que a associação com insuficiência ventricular esquerda – um determinante de prognóstico na síndrome coronariana aguda, foi gradual e altamente significativa. Porém uma associação com a mortalidade cardíaca não foi confirmada. Portanto a glicemia na admissão estratificou pacientes com síndrome coronariana aguda de acordo com seu risco de mortalidade cardíaca e insuficiência ventricular durante a hospitalização. Não houve limiar glicêmico detectável para esses efeitos adversos. O poder prognóstico da glicemia na admissão não foi afetado

pelo status diabético prévio e não diferiu significativamente entre os pacientes com IAM daqueles com angina instável.¹⁰³

A glicemia na admissão bem como a de acompanhamento são parâmetros fundamentais na síndrome coronariana aguda por um lado por seu valor prognóstico, e por outro como uma ferramenta diagnóstica em determinar a presença da diabetes ou da glicemia de jejum alterada.¹⁰⁴ O quadro de síndrome coronariana aguda entre pacientes com diabetes, tanto a hiperglicemia na admissão como a hipoglicemia durante a hospitalização estão associadas independentemente a um risco piorado ajustado para mortalidade por causas gerais. Estas observações sugerem que evitar a hiper e a hipoglicemia durante eventos de síndrome coronariana aguda pode ser de importância similar, e que a modulação da glicose permanece sendo um objetivo importante a alcançar-se em testes randomizados futuros.¹⁰⁵

Pinto et al relata que tanto a hipoglicemia, quanto as elevações moderadas dos níveis de glicose durante ocorrência de IAM com supra de ST estão associados com aumento nas taxas de resultados adversos, independentes de um status prévio de diabetes, destacando a necessidade de um melhor reconhecimento do risco elevado entre pacientes com intolerância ao metabolismo da glicose mesmo que o diabetes não tenha ainda sido diagnosticado.¹⁰⁶

Porque a hiperglicemia no estágio agudo do IAM é um preditor independente de eventos cardiovasculares, as medidas da glicose sanguínea devem tornar-se rotineiras em todos os pacientes que apresentam síndrome coronariana aguda aguda.¹⁰⁷ Em estudo anterior realizado por nosso grupo constatou-se que 42% dos pacientes que foram internados por síndrome coronariana aguda apresentavam glicemia de jejum alterada (100-126 mg/dl) e 19% tinham o diagnóstico prévio de diabetes. Dos pacientes com glicemia de jejum alterada, 86% (72 pacientes) tiveram IAM como

manifestação da síndrome coronariana aguda.¹⁰⁹ A glicemia associou-se positiva e significativamente com eventos intra-hospitalares ($p=0,01$) e com mortalidade hospitalar ($p=0,002$). Entre os óbitos ocorridos na fase hospitalar, 70% dos pacientes apresentaram glicemia aumentada.

Petursson et al, em estudo semelhante investigou a associação entre as taxas de glicemia na admissão e o risco de mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda, bem como avaliar se outros fatores do histórico clínico prévio do paciente poderiam explicar o papel da influência das taxas elevadas de glicose plasmática na admissão nos desfechos a curto e longo prazo após síndrome coronariana aguda. Concluiu que a glicose na admissão é um mais forte preditor de mortalidade após síndrome coronariana aguda, podendo ser até mais forte preditor do que um histórico prévio de diabetes. Pacientes hiperglicêmicos sem diabetes diagnosticada apresentam maior risco de mortalidade a curto prazo do que os pacientes hiperglicêmicos com diabetes já diagnosticada.¹⁰⁸

Vários estudos relacionaram níveis elevados de glicose e sua associação a resultados adversos, no entanto, ainda que sem contemplar, como no presente estudo, sua importância em desfechos tardios. Nosso estudo busca expandir o conhecimento adquirido a partir do relato de estudos previamente publicados pois apresenta um período maior de acompanhamento. Tendo em vista os resultados apresentados, é de grande interesse avaliar se o estado glicêmico na admissão por síndrome coronariana aguda também pode interferir nos desfechos cardiovasculares destes pacientes em mais longo prazo.

2 Artigo

*Glicemia e Marcadores Inflamatórios na Síndrome Coronariana Aguda:
Associação com Desfechos Pós-Hospitalares Tardios*

*Glycemia and Inflammatory Markers in Acute Coronary Syndrome:
Association With Late Post-Hospital Outcomes*

**GLICEMIA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA: ASSOCIAÇÃO COM DESFECHOS PÓS-
HOSPITALARES TARDIOS**

**Glycemia in Acute Coronary Syndrome: Association with Late Post-
hospitalar prognosis**

Glycemia and Acute Coronary Syndrome Prognosis

Patrícia Tolledo Maciel^{1,2}, Lucia Campos Pellanda^{1,3},

Vera Lucia Portal¹, Beatriz D'Agord Schaan¹

¹ Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul / University Foundation of
Cardiology, Porto Alegre, Brazil

² Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, Brazil

³ Federal School of Medical Sciences of Porto Alegre Foundation, RS, Brazil

Correspondência para o autor:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC - Dra. Beatriz D'Agord Schaan
Av. Princesa Isabel, 370 Santana 90.620-001 Porto Alegre - RS
Fone: 51-32192802 R.23 Fax: 51-32192802 Ramal 24
e-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br / beatrizschaan@terra.com.br

RESUMO

Fundamentação: Glicemia e marcadores inflamatórios têm sido relacionados a desfechos clínicos precoces e tardios em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), independente da presença de diabetes prévio. **Objetivos:** Avaliar o papel da glicemia e marcadores inflamatórios como preditores de desfechos cardiovasculares tardios (2,9 anos) após SCA. **Métodos:** Foram incluídos 199 pacientes com SCA internados no Centro de Terapia Intensiva do Instituto de Cardiologia do RS de março a novembro de 2002, que foram reavaliados (história clínica, exame físico e laboratorial) após 2,9 anos. Variáveis clínicas, glicemia, PCRus e fibrinogênio foram avaliados como preditores de eventos e mortalidade, controlando para outros fatores de confusão (análise multivariada de Cox), e construídas curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier). **Resultados:** À categoria de estado glicêmico normal na internação pertenciam 16,7%, o que passou a 55,2%; à categoria limítrofe, 40,6% para 27,1% e à categoria glicemia elevada diminuiu o percentual de indivíduos de 42,7% para 17,7%. Apesar de significativamente associada com eventos intra-hospitalares, a glicemia não se associou ao desenvolvimento de complicações pós-hospitalares tardias, eventos cardiovasculares maiores (ECVM) e mortalidade no seguimento tardio (2,9 anos). O HDL-c ($p=0,041$), PCR us ($p=0,024$) e fibrinogênio ($p=0,015$) foram preditores de ECVM. Porém, após regressão logística não se observa esta significância. No entanto, considerando o evento mortalidade, somente o fibrinogênio demonstrou ser preditor $p=0,047$ quando analisado isoladamente e após análise multivariada $p=0,035$. **Conclusão:** A glicemia não se associou a desfechos tardios após SCA, mas o fibrinogênio sim, sugerindo que este é um marcador mais sensível para a predição deste eventos.

Palavras-chave: *síndromes coronarianas agudas, glicemia, marcadores inflamatórios, eventos cardiovasculares maiores, mortalidade*

ABSTRACT

Background: Glycemia and inflammatory markers have been associated with early and late clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS), independent of prior diabetes. **Objectives:** To evaluate the role of glycemia and inflammatory markers as predictors of late cardiovascular outcomes (2.9 years) after ACS. **Methods:** One hundred ninety-nine ACS patients in the Intensive Care Unit at the Cardiology Institute of RS were included, from March to November 2002. They were reassessed (clinical history, physical examination and laboratory tests) after 2.9 years. Clinical variables, glycemia, usCRP and fibrinogen were evaluated as event and mortality predictors taking other confounding factors into account (Cox multivariate analysis), and survival curves (Kaplan-Meier) were constructed.

Results: 16.7% had normal glycemia when admitted, which became 55.2%; 40.6% belonged to the borderline category which became 27.1% and the category of elevated glycemia diminished from 42.7% to 17.7% of the individuals. Although it was significantly associated with in-hospital events, glycemia was not associated with the development of post-hospital complications, major cardiovascular events (MACE) and mortality at late follow-up (2.9 years). HDL-c ($p=0.041$), usCRP ($p=0.024$) and fibrinogen ($p=0.015$) were predictors of MACE. After logistic regression this significance was no longer seen. Considering the mortality event, only fibrinogen was predictive $p=0.047$ when analyzed alone and after multivariate analysis $p=0.035$. **Conclusion:** Glycemia was not associated with late outcomes after ACS, but fibrinogen was, suggesting that this is a more sensitive marker to predict these events.

Key words: acute coronary syndromes; glycemia; inflammatory markers, major cardiovascular events, mortality

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) está se tornando mais importante como uma causa de doença cardiovascular principalmente porque sua prevalência vem aumentando progressivamente (1) e as doenças cardiovasculares são causa de morte entre 50 e 75% dos indivíduos com diabetes (2). A aterosclerose causa a maioria das mortes e grande parte das incapacidades nesses indivíduos (2). O risco de morte por doença arterial coronariana em pacientes com diabetes tipo 2 é semelhante àquele observado em indivíduos não diabéticos apresentando histórico de infarto agudo do miocárdio (3), tanto em homens quanto em mulheres, risco relativo que é ainda maior em mulheres (4). Além disso, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, os portadores de diabetes apresentam um pior prognóstico, com menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da doença e de insuficiência cardíaca congestiva e pior resposta ao tratamento cirúrgico (5).

O diabetes e a intolerância à glicose são eventos comuns em pacientes no período após infarto agudo do miocárdio: a cada três pacientes com síndrome coronariana aguda, pelo menos dois apresentam distúrbio no metabolismo da glicose (6). A hiperglicemia de estresse e o diabetes no infarto agudo do miocárdio estão associados com pior prognóstico em curto prazo (7). Além disso, um aumento nos níveis de insulina plasmática, pró-insulina e resistência à insulina foram associados com síndrome coronariana aguda, independente do status glicêmico (8).

Já a hiperglicemia na admissão hospitalar tem sido relatada como fator de prognóstico ruim em pacientes criticamente doentes (9, 10) e em pacientes internados por diversos motivos em hospital geral (11) independente da presença ou não de diabetes prévio. Umpierrez et al indicam que a hiperglicemia hospitalar representa um importante marcador de resultados ruins, bem como de mortalidade

em pacientes com ou sem histórico de diabetes admitidos ao hospital por razões médicas, cirúrgicas ou de tratamento intensivo. Em seu estudo demonstram que a hiperglicemia esteve presente em 38% destes pacientes, sendo que 1/3 deles não apresentavam histórico de diabetes antes da admissão. É digno de nota que 16% dos pacientes com hiperglicemia recentemente diagnosticada tiveram uma taxa de mortalidade intra-hospitalar mais alta comparados com 3% dos pacientes com histórico de diabetes. Os autores sugerem que a hiperglicemia recentemente diagnosticada representa um marcador de doença mais grave do que a previamente existente (11).

Na síndrome coronariana aguda, Fava et al investigaram o valor prognóstico da taxa de glicose na admissão de pacientes diabéticos e não diabéticos e observaram que, dentre os 898 participantes, houve uma maior associação entre a mortalidade em longo prazo e a taxa de glicose em diabéticos previamente (12), diferentemente dos achados de Umpierrez et al (11). Em estudo realizado por nosso grupo, constatou-se que 42% dos pacientes internados por síndrome coronariana aguda apresentavam glicemia de jejum alterada e 19% apresentavam diagnóstico prévio de diabetes. Dos pacientes com glicemia de jejum alterada, 86% (72 pacientes) tiveram infarto agudo do miocárdio como manifestação de síndrome isquêmica aguda. A glicemia associou-se com eventos intra-hospitalares ($p=0,01$) e com mortalidade hospitalar ($p=0,002$). Entre os óbitos ocorridos na fase hospitalar, 70% dos pacientes apresentavam glicemia aumentada (13). Em longo prazo 3 estudos (7, 12, 14, 15) mostraram maior mortalidade relacionada à hiperglicemia na internação por síndrome coronariana aguda, e um não mostrou este resultado (7), o que não foi ainda avaliado em nosso meio.

A inflamação está envolvida na gênese da aterosclerose (16), o que gerou a busca de marcadores inflamatórios como preditores de desfechos após síndrome coronariana aguda. Alguns autores sugerem que a PCRus pode não somente evidenciar um processo inflamatório subjacente mas também diretamente interagir com os vasos ateroscleróticos ativando o complemento e portanto, promover a inflamação e a trombose (17). O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda cujos níveis aumentam em resposta à inflamação, desempenhando papel importante na cascata da coagulação, agregação plaquetária e viscosidade plasmática. Relata-se que a diferença na mortalidade entre pacientes com ou sem elevação moderada de PCR ou fibrinogênio no momento do evento continua a aumentar por vários anos (18).

Tendo em vista que os resultados apresentados em nosso meio foram obtidos em um período de acompanhamento inferior a 3 anos (13), e os dados de seguimento em mais longo prazo foram obtidos em outros países (7, 14, 15, 19-22) é de grande interesse avaliar se o estado glicêmico e inflamatório na admissão por síndrome coronariana aguda pode interferir nos desfechos cardiovasculares destes pacientes em mais longo prazo também em nosso meio. O objetivo desse estudo é avaliar a associação da glicemia e marcadores inflamatórios à admissão hospitalar por síndrome coronariana aguda com desfechos cardiovasculares tardios (2,9 anos) em pacientes com síndrome coronariana aguda.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de coorte realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul no período de março a novembro de 2002 e de junho a setembro de 2005.

Pacientes

Foram incluídos 199 pacientes com quadro clínico de síndrome coronariana aguda internados no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do IC-FUC, no período de onze de março a seis de novembro de 2002. Na ocasião foram obtidos dados de história clínica, pregressa (história familiar de doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, sedentarismo) exame físico e laboratorial destes pacientes, os quais assinaram um termo de consentimento previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do RS, Fundação Universitária de Cardiologia (UP 3727/05) (anexo 1). Foram excluídos os pacientes que apresentaram tempo de evolução da síndrome coronariana aguda superior a 10 horas, ausência de jejum de 12 horas, presença de condição inflamatória crônica e neoplasias.

Para o presente estudo, os pacientes foram contatados por meio de carta ou telefone e solicitados a comparecer em jejum de 12 h em data combinada para a realização de nova avaliação clínica e exames laboratoriais, configurando uma reavaliação 2,9 anos após o quadro clínico inicial de síndrome coronariana aguda. Os pacientes responderam questionário (anexo 2), reavaliando sua história clínica, incluindo tabagismo e uso atual de álcool, complicações/internações após a alta e sintomas atuais. Foram mantidas as definições estabelecidas no estudo original, conforme previamente descritas (13) quanto à presença de história familiar de cardiopatia isquêmica, tabagismo, de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo, dislipidemia e sobrepeso/obesidade.

O diagnóstico da ocorrência de complicações pós-hospitalares tardias baseou-se nos relatos dos pacientes ou familiares em contato telefônico ou pessoal. No seguimento clínico em 2,9 anos foram avaliados os seguintes desfechos: eventos pós-hospitalares tardios, eventos cardiovasculares maiores (ECVM) e óbito. Foram considerados eventos pós-hospitalares tardios aqueles que ocorreram após 30 dias da primeira síndrome coronariana aguda: re-hospitalização, angina instável, re-infarto, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica descompensada, diabetes mellitus descompensado e ocorrência de acidente vascular cerebral. A realização de procedimentos cardiovasculares (angioplastia/cateterismo e/ou cirurgia para revascularização do miocárdio) também foi considerada complicação pós-hospitalar. Eventos cardiovasculares maiores foram definidos como a necessidade de revascularização arterial cirúrgica, angioplastia (ACTP), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou óbito.

Nos pacientes que compareceram ao IC-FUC em resposta à solicitação foi realizado exame físico sumário (peso, altura, circunferência abdominal, frequência cardíaca, pressão arterial) e coletada amostra de sangue em decúbito dorsal e analisada no laboratório de análises clínicas do Instituto de Cardiologia. Os pacientes que não compareceram ao IC-FUC responderam o questionário por telefone. Os dados de mortalidade foram obtidos dos familiares contatados e, se não disponíveis, pela busca no banco de dados da Secretaria de Saúde do Estado do RS (data e causa de morte).

Dos 199 pacientes com quadro de síndrome coronariana aguda internados no CTI do IC-FUC em 2002, foram a óbito em até 1 mês de evolução 11 pacientes (5,5%). Dos 188 pacientes restantes, foram obtidas informações a respeito de 142 (75,53 %). Após um seguimento médio de $2,9 \pm 0,5$ ano, 91 pacientes (64,1%)

compareceram ao hospital e de 51 (35,9%) se obteve informações por telefone com familiares próximos, com o próprio paciente ou por busca em prontuários. Os pacientes que compareceram ao hospital foram reavaliados clinicamente com história e exame físico sumários e coletaram amostra de sangue em jejum. Dos pacientes restantes, 11 eram casos de óbitos (5,5%). Onde não se obteve nenhum retorno, quer seja com o paciente, com a família ou em busca de prontuários (46 pacientes do total de 199), foi solicitada busca no banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde do RS, obtendo-se informação de mais 11 óbitos.

Para avaliar o possível impacto da perda de 24,5% dos pacientes (46 de 188), procedeu-se inicialmente à comparação das características clínicas dos 46 pacientes perdidos com os 142 dos quais se obteve dados atualizados.

Exames laboratoriais

Colesterol e triglicerídeos foram analisados com kit enzimático automatizado (Boehringer Mannheim Diagnostics), HDL-C com kit enzimático automatizado isolado usando heparina-2M MnCl₂; o colesterol contido na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculado pela fórmula de Friedwald. A glicemia foi avaliada por método enzimático automatizado com kits comerciais (Merck Diagnostics), processados no analisador de bioquímica Hitachi modelo 902. O fibrinogênio foi avaliado pelo método de coagulopatia, automatizado no aparelho CA 500. A proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) foi dosada por nefelometria no aparelho BN 100.

Análise estatística

Os resultados são descritos como média e desvio padrão ou proporções. Para fins de análise relacionando o estado glicêmico inicial com a mortalidade, a glicemia foi avaliada como uma variável contínua e também dividindo-se os pacientes à entrada no estudo de acordo com 3 faixas glicêmicas: normal (N, ≤ 99 mg/dl),

limítrofe (L, 100-125 mg/dl) e elevada (E, >125 mg/dl). A glicemia, PCRus e fibrinogênio foram avaliados como fatores preditores de eventos, controlando para outros possíveis fatores de confusão, utilizando modelo de análise multivariada de Cox. Foram construídas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de acordo com as diferentes categorias de anormalidades da homeostase glicêmica, comparando-se as curvas com teste de log-rank. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Para avaliar a importância da perda de 24,5% dos pacientes (46 de 188), procedeu-se inicialmente à comparação das características clínicas dos 46 pacientes perdidos vs 142 dos quais se obteve dados atualizados (anexo 3). As características clínicas dos 46 pacientes dos quais não se obteve seguimento foram semelhantes às dos 142 em que se obteve dados recentes: glicemia, colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, LDL-c, fibrinogênio, percentual de indivíduos do sexo masculino, de idosos, de fumantes, de sedentários e de indivíduos com sobrepeso. No entanto, idade ($56,1 \pm 13$ vs $61,9 \pm 11$, $p=0,004$), e PCRus ($2,17 \pm 4,9$ e $0,96 \pm 1,27$, $p=0,009$) foram diferentes entre os grupos.

Considerando-se os dados obtidos na avaliação atual, em 142 pacientes, a tabela 1 mostra suas características gerais e fatores de risco. A média de idade dos pacientes foi de $64,3 \pm 11$ anos e 64,7% eram do gênero masculino. Dados de índice de massa corporal, história pessoal de hipertensão e diabetes, antecedentes familiares para doença arterial coronariana, tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, história familiar de hipertensão, diabetes, dislipidemia, AVC e insuficiência cardíaca estão descritos nesta tabela.

A figura 1 mostra o percentual de indivíduos de acordo com as categorias glicêmicas durante o seguimento tardio (2,9 anos): o percentual de indivíduos pertencentes à primeira categoria, N, aumentou de 16,7% para 55,2%, à segunda categoria, L, reduziu de 40,6% para 27,1% e à terceira categoria, E, diminuiu de 42,7% para 17,7%.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes após 2,9 anos da ocorrência da síndrome coronariana aguda.

Características gerais	Seguimento 2,9 anos
Sexo (%)	
Masculino	92 (64,7)
Idade (em anos)	64,3 ± 10,9
IMC (kg/m ²)	31,07 ± 7,8
PAS (mmHg)	129,3 ± 15
PAD (mmHg)	80,7 ± 9

Fatores de risco (%)	
Antecedentes familiares DAC	40 (28,2)
História pessoal	
Hipertensão arterial sistêmica	66 (46,4)
Diabetes Mellitus	31 (25,8)
Tabagismo	
Sim	23 (16,2)
Não	29 (20,4)
Ex-tabagista	68 (47,9)
Atividade Física	
Diária >40min	6 (4,2)
3-6x semana (30 min)	14 (9,8)
3x semana (30 min)	25 (17,6)
Relacionado à ocupação profissional	18 (12,7)
Sedentarismo	57 (40,1)

História familiar positiva	
HAS	40 (28,2)
DM	42 (29,6)
Hipercolesterolemia	2 (1,4)
AVC	32 (22,5)
Insuficiência Cardíaca	3 (2,1)
Outra doença cardiovascular	1 (0,7)
Consumo de álcool	65 (45,8)
1-2 cálice/dia	16 (11,3)
>2 cálice/dia	49 (34,5)

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus. AVC: acidente vascular cerebral.

Para cada variável apresenta-se o n e seu percentual entre parênteses.

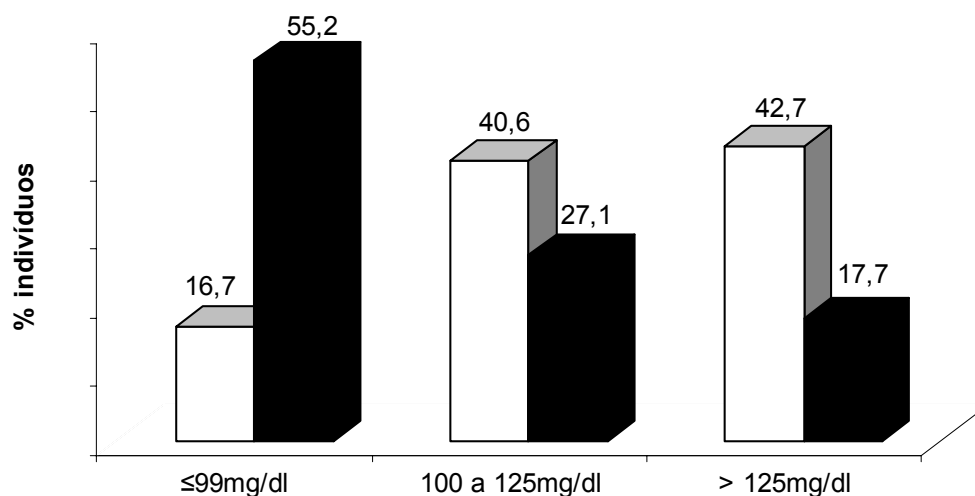


Figura 1. Percentual de pacientes nas 3 categorias de glicemia (N, < 99 mg/dl, L, 100-125 mg/dl e E, >125 mg/dl) à entrada no estudo (barras brancas) e no seguimento tardio (2,9 anos, barras pretas). Teste Chi-quadrado de McNemar: $p < 0,001$.

A tabela 2 mostra a análise comparando as características clínicas dos pacientes de acordo com as três categorias de glicemia previamente estipuladas. Observa-se um percentual maior de pacientes sedentários com glicemia na categoria L (64,0%) comparados aos pacientes com glicemia N e E (42,9% e 49,4% respectivamente), $p=0,064$. O mesmo se observou com relação aos medicamentos em uso. Os pacientes com glicemia L usavam mais anti-agregantes plaquetários vs os das demais categorias, embora não tenha havido significância (50,0%, $p=0,072$) e beta bloqueadores (42,1%, $p=0,016$).

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes nas 3 categorias glicêmicas

Variáveis	≤99	100 a 125	≥125	p
Idade (anos)	63,8 ± 12,8	62,0 ± 11,1	59,1 ± 12,4	0,575
Fibrinogênio (mg/dl)	248,1 ± 76,9	243,9 ± 68,0	261,4 ± 69,4	0,820
PCRus (mg/dl)	0,9 ± 1,0	1,09 ± 1,6	1,63 ± 3,6	0,194
Sexo masculino (%)	26 (72,2)	45 (59,2)	60 (69,0)	0,284
Idosos (%)	14 (40,0)	30 (39,5)	29 (33,7)	0,694
HAS (%)	20 (55,6)	51 (67,1)	48 (55,2)	0,255
Diabetes mellitus (%)	7 (19,4)	15 (19,7)	18 (20,7)	0,983
Dislipidemia (%)	23 (65,7)	49 (65,3)	58 (66,7)	0,983
Tabagismo (%)	19 (54,3)	31 (41,3)	40 (46,0)	0,445
Sedentarismo (%)	15 (42,9)	48 (64,0)	43 (49,4)	0,064
IECA (%)	7 (20,0)	25 (32,9)	28 (32,2)	0,342
Estatina (%)	2 (5,6)	10 (13,2)	11 (12,6)	0,459
Beta-bloqueador (%)	6 (16,7)	32 (42,1)	24 (27,6)	0,016
Anti agregante plaquetário (%)	10 (27,8)	38 (50,0)	34 (39,1)	0,072
SCA como angina instável (%)	8 (22,2)	12 (15,8)	16 (18,4)	0,534
SCA como IAM com supra (%)	22 (61,1)	58 (76,3)	62 (71,3)	0,534
SCA como IAM sem supra (%)	6 (16,7)	6 (7,9)	9 (10,3)	0,534
ACTP primária (%)	18 (69,2)	49 (83,1)	50 (79,4)	0,352

PCRus: proteína C reativa ultra-sensível; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea.

Para cada variável apresenta-se o n e seu percentual entre parênteses.

Análise de Variâncias e Teste Chi-quadrado de Pearson.

A ocorrência de complicações pós-hospitalares esteve presente em 37 pacientes (18,6%) no seguimento tardio. Deste total, quatorze pacientes (41,1%) re-internaram para realização de cateterismo cardíaco e/ou angioplastia, cinco pacientes (14,7%) apresentaram angina instável, 6 (17,6%) tiveram novo infarto agudo do miocárdio, 3 (8,8%) acidente vascular cerebral, 3 (8,8%) realizaram cirurgia de revascularização do miocárdio, 2 (5,8%) re-internaram por hipertensão descompensada e 1 (0,8%) paciente apresentou como causa de re-internação insuficiência cardíaca descompensada. Não houve associação entre complicações pós-hospitalares e glicemia ($p=0,176$). Considerando as 3 categorias glicêmicas, estas não se associaram a maior número de complicações pós-hospitalares ($p=0,345$). Dos pacientes que apresentaram complicações pós-hospitalares tardias 83,3% apresentavam sobrepeso ou obesidade à entrada no estudo, $p=0,020$. Porém, o tabagismo ($p=0,137$), colesterol total ($p=0,433$), HDL-c ($p=0,150$), PCRus ($p=0,215$) e fibrinogênio ($p=0,514$) não apresentaram associação com as complicações tardias da síndrome coronariana aguda.

Os ECVm estiveram presentes em 65 (32,7%) pacientes dos 199 inicialmente alocados. Considerando-se a glicemia como variável contínua, não houve associação com ECVm, $p=0,457$. Encontramos significância estatística entre ECVm e HDL-c ($p=0,041$), PCRus ($p=0,024$) e fibrinogênio ($p=0,015$), porém quando analisada em regressão logística não se observa mais esta significância. Para níveis de glicemia divididos em 3 categorias observamos ocorrência de ECVm em 34,5% nas glicemias N, 48,3% nas glicemias L e 41,9% para pacientes com glicemia E ($p=0,453$).

As características dos pacientes que apresentaram e não apresentaram ECVm estão representadas na tabela 3. Observamos a ocorrência de um menor número de

ECVM nos pacientes em uso prévio de drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina ($p=0,020$) e anti-agregantes plaquetários ($p=0,017$).

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares maiores em longo prazo.

n=142

Variáveis	Com ECVM	Sem ECVM	p
Idade (anos)	62,5 ± 12,7	61,7 ± 10,1	0,723
Fibrinogênio (mg/dl)	264,6 ± 51,9	248,8 ± 71,8	0,185
PCRus (mg/dl)	1,25 ± 1,44	0,83 ± 1,16	0,100
Sexo masculino (%)	29 (32,2)	61 (67,8)	0,999
Idosos (%)	19 (34,5)	36 (65,5)	0,838
HAS (%)	32 (36,4)	56 (63,6)	0,301
DM (%)	12 (38,7)	19 (61,3)	0,548
Dislipidemia (%)	29 (30,2)	67 (69,8)	0,483
Tabagismo (%)	17 (27,4)	45 (72,6)	0,324
Sedentarismo (%)	23 (31,5)	50 (68,5)	0,910
Inibidor da ECA (%)	23 (46,0)	27 (54,0)	0,020
Estatina (%)	4 (25,0)	12 (75,0)	0,684
Beta-bloqueador (%)	18 (38,3)	29 (61,7)	0,409
Anti-agregante plaquetário (%)	28 (43,8)	36 (56,3)	0,017
SCA como angina instável (%)	6 (28,6)	15 (71,4)	0,767
SCA como IAM com supra (%)	34 (32,4)	71 (67,6)	0,767
SCA como IAM sem supra (%)	6 (40,0)	9 (60,0)	0,767
ACTP primária (%)	30 (33,7)	59 (66,3)	0,655

PCRus: proteína C reativa ultra-sensível; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea. Para cada variável apresenta-se o n e seu percentual entre parênteses.

Teste t de Student e Teste Chi-quadrado de Pearson.

Não houve associação entre a glicemia (variável contínua) com mortalidade após 30 dias da alta hospitalar ($p=0,673$). A figura 2 ilustra os valores de glicemia divididos em 3 categorias e sua associação com a mortalidade no seguimento 2,9 anos ($p=0,599$). Na curva de Kaplan-Meier observa-se uma estabilidade ao longo do seguimento tardio e em aproximadamente 24 meses. Estes dados estão representados na figura 3A. Na figura 3B observa-se a curva de sobrevida de acordo com as categorias glicêmicas, revelando uma homogeneidade nos resultados entre estas categorias (curva 1 vs 2, $p=0,963$, curva 1 vs 3, $p=0,457$ e curva 2 vs 3, $p=0,357$). Observamos maior mortalidade nos pacientes que apresentaram glicemia ≤ 99 mg/dl (curva 1) em três momentos, no início do estudo, próximo aos 10 meses e de forma mais acentuada após os 30 meses. Pacientes com glicemia >125 mg/dl (curva 2) apresentaram aumento da mortalidade próximo aos 10 meses de acompanhamento. Os pacientes com glicemia de 100 a 125mg/dl (curva 3) permaneceram mais estáveis em relação a ocorrência de óbitos durante o seguimento de 2,9 anos.

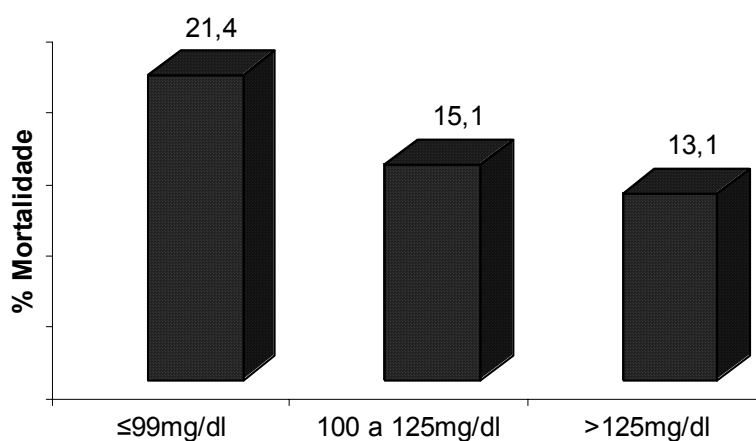


Figura 2. Mortalidade associada às categorias glicêmicas no seguimento tardio (2,9 anos) da síndrome coronariana aguda. Teste Chi-quadrado de Pearson: $p = 0,599$.

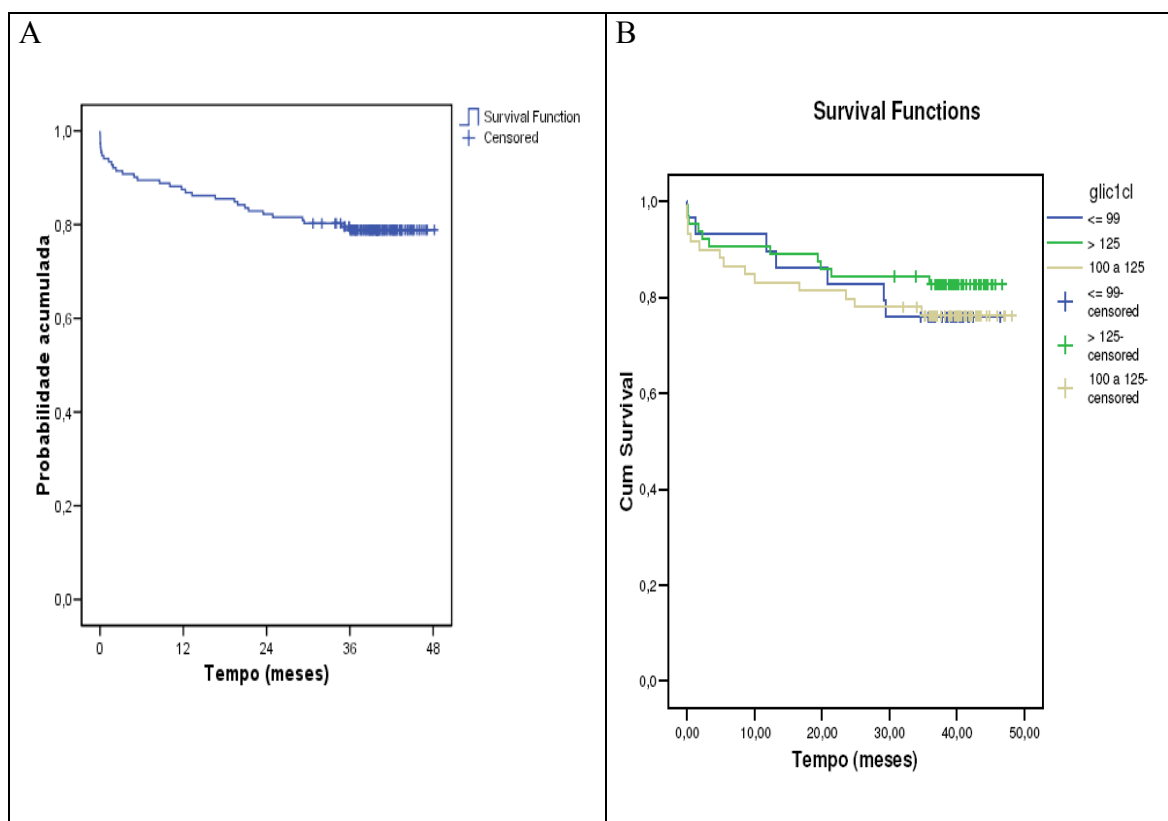


Figura 3: Curva de sobrevida de todos os indivíduos estudados (**Painel A**) e dos pacientes divididos quanto às 3 categorias de glicemia (**Painel B**) durante o tempo de 2,9 anos de seguimento. Teste de log-rank: $p = 0,480$.

A tabela 4 mostra as características dos pacientes que morreram em comparação àqueles que não morreram no seguimento tardio. Observamos em 25,5% dos pacientes com idade ≥ 65 anos associação da idade com morte tardia ($p=0,018$). O fibrinogênio mostrou significância estatística como preditor para mortalidade tardia considerando-se toda a amostra estudada ($p=0,047$). Já com relação aos medicamentos, os dados mostram um menor percentual de óbitos nos pacientes em uso prévio de inibidor da enzima conversora de angiotensina e anti-agregante plaquetário, embora não tenha havido significância estatística (24 e 14,9%, $p=0,095$ e $p=0,068$, respectivamente).

Na figura 4, procedeu-se à comparação entre diabéticos (indivíduos que à entrada no estudo apresentavam história pessoal de diabetes e/ou uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina) e não diabéticos. De acordo com esse critério, à entrada no estudo, 40 pacientes (20,1%) foram considerados diabéticos e 159 não diabéticos (79,9%). Ocorreram 2 óbitos (5,0%) nos diabéticos e 9 óbitos (5,7%) nos não diabéticos até 30 dias de seguimento. Ao final do seguimento de 2,9 anos, observou-se mortalidade total de 5 (16,1%) nos diabéticos vs 17 (15,3%) nos não diabéticos ($p=0,999$). As variáveis colesterol total ($p=0,682$), PCRus ($p=0,160$) mostraram não ser preditores de morte tardia quando analisados isoladamente, mas o fibrinogênio sim ($p=0,047$). Quando realizada a análise multivariada de Cox o fibrinogênio ($p=0,035$) permanece como preditor de morte tardiamente.

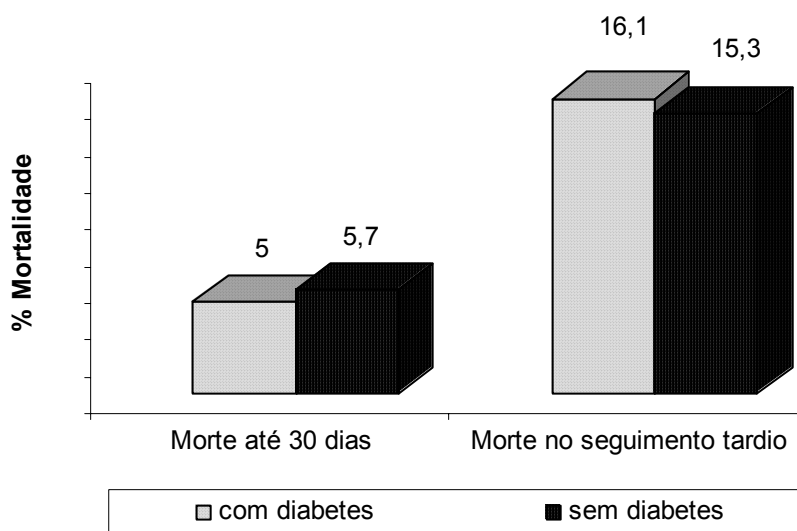


Figura 4. Associação entre mortalidade no seguimento tardio (2,9 anos) e mortalidade até 30 dias da alta hospitalar com a presença de diabetes. Teste Chi-quadrado de Pearson; $p=0,999$.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a ocorrência ou não de óbito em longo prazo.

n=142

Variáveis	Óbito	Não óbito	p
Idade (anos)	67,9 ± 12,1	60,8 ± 10,6	0,005
Fibrinogênio (mg/dl)	279,5 ± 39,7	249,1 ± 68,9	0,047
PCRus (mg/dl)	1,38 ± 1,5	0,89 ± 1,2	0,160
Sexo masculino (%)	16 (17,6)	75 (82,4)	0,498
Idosos (%)	14 (25,5)	41 (74,5)	0,018
HAS (%)	15 (17)	73 (83)	0,679
DM (%)	5 (16,1)	26 (83,9)	0,999
Dislipidemia (%)	13 (13,5)	83 (86,5)	0,496
Tabagismo (%)	8 (12,7)	55 (87,3)	0,556
Sedentarismo (%)	12 (16,2)	62 (83,8)	0,987
IECA (%)	12 (24)	38 (76)	0,068
Estatina (%)	0 (0)	16 (100)	0,147
Beta-bloqueador (%)	7 (14,9)	40 (85,1)	0,999
Anti agregante plaquetário (%)	14 (21,9)	50 (78,1)	0,095
SCA como angina instável (%)	2 (9,5)	19 (90,5)	0,113
SCA como IAM com supra (%)	15 (14,2)	91 (85,8)	0,113
SCA como IAM sem supra (%)	5 (33,3)	10 (66,7)	0,113
ACTP primária (%)	13 (14,4)	77 (85,6)	0,999

PCRus: proteína C reativa ultra-sensível; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea. Para cada variável apresenta-se o n e seu percentual entre parênteses.

Teste t de Student e Teste Chi-quadrado de Pearson.

DISCUSSÃO

Maiores valores de glicemia e marcadores inflamatórios após um evento coronariano agudo têm sido associados a piores desfechos intra e pós-hospitalares nesses pacientes, independente da presença de diabetes prévio. Resultados de nosso grupo confirmam essas observações em curto prazo (maior número de eventos hospitalares) (13), mas o presente estudo não identifica a mesma associação com a glicemia considerando-se um seguimento tardio (2,9 anos). No entanto, o fibrinogênio destaca-se como preditor de mortalidade tanto em curto, como em longo prazo.

Estudos prévios demonstraram uma surpreendente alta prevalência de diabetes e intolerância à glicose na admissão por SCA (66%) (6). Em nosso estudo, 20,1% dos pacientes apresentavam história de diabetes prévio, o que não é comparável aos dados de Norhammar et al, pois estes autores realizaram teste oral de tolerância à glicose em todos os pacientes. No entanto, o percentual de indivíduos que apresentaram valores de glicemia menores ou iguais a 99 mg/dl em nosso estudo aumentou muito no seguimento, reduzindo-se o percentual de pacientes da faixa de glicemia elevada. Este fato possivelmente está relacionado à característica da síndrome coronariana aguda ser uma situação de estresse, ocasionando resistência à insulina e hiperglicemia, as quais diminuem no seguimento em longo prazo. Norhammar apóia a idéia de que o percentual de indivíduos com intolerância à glicose e diabetes mantém-se elevado mesmo após o evento isquêmico agudo, mas seu seguimento é de apenas 3 meses (6).

Outros estudos avaliaram a glicemia ao diagnóstico de síndrome coronariana aguda como preditora de eventos em longo prazo, tais como o realizado por Petursson et al (45 meses de seguimento, n=1957) (14), Timmer et al (1,6 anos de

seguimento, n=521) (15) e Svensson et al (2 anos de seguimento, n=713) (19), mostrando que os pacientes admitidos com glicemias nos quartis superiores tinham maior mortalidade em longo prazo do que aqueles com glicemias menores. Por outro lado, Nordin et al, em estudo retrospectivo de 106 pacientes consecutivamente diagnosticados com infarto agudo do miocárdio, não mostraram relação entre a hiperglicemia na admissão e a mortalidade em 2-3 anos de seguimento, o que vem ao encontro de nossos dados (7). A diferença de nossos resultados e dos de Nordin em relação aos demais estudos citados mais provavelmente se deve ao número de indivíduos estudados, mas não se pode excluir as diferenças étnicas das populações estudadas como causa.

Também a não associação da glicemia com a mortalidade, em nosso estudo, pode ser justificada pelas perdas ocorridas no decorrer do seguimento tardio, mesmo sendo estes pacientes muito semelhantes aos avaliados na entrada do estudo. A idade e a PCRus, sabidos determinantes de piores desfechos cardiovasculares, foram maiores à entrada no estudo no grupo do qual não se obteve seguimento.

Dados da mesma coorte avaliada agora tardiamente, mostraram a hiperglicemia como preditora de eventos intra-hospitalares (13), assim como outros autores demonstraram (23, 24), o que não se confirmou para eventos tardios. Da mesma forma, mas em 1122 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada, Barsheshet et al, em 2006, observaram um maior risco de mortalidade intra-hospitalar naqueles que, à internação, apresentavam glicemias no tercil superior. O risco de mortalidade foi 31% e 12% maior na internação e após 60 dias da internação, respectivamente, considerando-se os indivíduos pertencentes a esse tercil de glicemia. A exclusão de 28% de pacientes que apresentavam também infarto agudo do miocárdio não modificou estes resultados. A mortalidade avaliada 6

e 12 meses após não foi diferente entre os indivíduos com glicemias elevadas ou não à internação (25).

Os níveis elevados de glicemia à admissão podem ser marcadores de alto risco, tendo em vista poderem significar um maior grau de resposta de estresse mediado por ativação de sistemas neuro-humorais, particularmente cortisol e catecolaminas. A ativação do sistema nervoso simpático determina resistência à insulina, por diminuir sua liberação pelo pâncreas e aumentar a produção hepática de glicose (26). Por outro lado, a hiperglicemia pode ser considerada danosa, por causar disfunção endotelial (27), estar relacionada ao excesso de ácidos graxos livres – tóxicos ao miocárdio isquêmico (28) e ter efeitos sobre a trombose dependente das plaquetas (29). É possível que a glicemia elevada se reflita então em melhor indicador de risco em curto prazo do que em longo prazo, mas sua relação causa-efeito como preditora de eventos não pode ser esclarecida plenamente.

Importante salientar que os estudos que buscaram avaliar o efeito da redução da glicemia após síndrome coronariana aguda obtiveram resultados controversos. O DIGAMI I (30) não atingiu redução da glicemia durante o evento agudo, e seus resultados foram atribuídos à infusão de insulina propriamente dita. O DIGAMI II (31) procurou avaliar diferentes faixas de controle glicêmico com infusão de insulina após síndrome coronariana aguda, mas não conseguiu obter esta diferença. Por fim, o HI-5 não mostrou redução de mortalidade em até 6 meses de seguimento após infusão de insulina por 24h objetivando glicemias menores do que 180 mg/dl na síndrome coronariana aguda (32), o que indica que não há evidências até o momento que suportem a normalização da glicemia após síndrome coronariana aguda, apesar de que do ponto de vista fisiopatológico isso seja razoável.

A hemoglobina glicada (HbA1c) não foi incluída na avaliação inicial de nossos pacientes, de forma que pudéssemos ter diferenciado pacientes que efetivamente apresentavam hiperglicemia aguda daqueles que já tinham níveis glicêmicos elevados previamente, mesmo que não diagnosticados como diabéticos. Pacientes criticamente doentes com baixos níveis de HbA1c apresentam menor predisposição à hiperglicemia duradoura durante a fase aguda da doença do que pacientes com níveis altos (10). Especificamente na síndrome coronariana aguda outros autores demonstraram que a glicemia à admissão foi mais importante como preditora de mortalidade do que alterações prévias do metabolismo da glicose (15).

Baseado nos resultados de vários estudos epidemiológicos prospectivos, a PCRus emergiu nos últimos anos, podendo prover informações prognósticas em várias situações, incluindo a síndrome coronariana aguda. Nesta situação, mostrou-se preditiva de piores desfechos na internação (13, 33) e em seguimentos de 14 dias (33, 34), 30 dias (13, 35), 5 meses (20) e 23 meses (21). O fibrinogênio tem sido associado com risco de morte e novo infarto agudo do miocárdio em longo prazo (22), mas o poder desta associação difere entre os estudos, provavelmente por diferenças de reprodução da metodologia utilizada na sua avaliação ou por seu consumo durante as fases agudas da doença. Nesses estudos, a PCRus associou-se de forma independente à mortalidade, mas não ao risco de infarto agudo do miocárdio, enquanto que o fibrinogênio associou-se de forma independente à mortalidade e risco de infarto agudo do miocárdio em seguimento curto (5 meses), mas não longo (37 meses) (18).

No nosso estudo os marcadores inflamatórios mantiveram-se elevados no decorrer dos 2,9 anos após a síndrome coronariana aguda, como também mostraram associação com complicações pós-hospitalares, eventos cardiovasculares maiores e

óbito, em acordo com os estudos que demonstram que níveis elevados destes marcadores estão associados com aumento no risco de eventos cardíacos em pacientes que apresentaram episódios de doença arterial coronariana bem como em pacientes aparentemente saudáveis (36, 37).

Concluindo, neste estudo a glicemia elevada na admissão hospitalar em pacientes com síndrome coronariana aguda, com e sem diabetes prévio, não foi preditora de mortalidade em longo prazo, apesar de estar significativamente associada à mortalidade e eventos intra-hospitalares nesta mesma população. Por outro lado, o fibrinogênio foi preditor de mortalidade em longo prazo mesmo após controlar para outros fatores de confusão.

REFERÊNCIAS

1. Smith NL, Savage PJ, Heckbert SR, Barzilay JI, Bittner VA, Kuller LH, et al. Glucose, blood pressure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):416-23.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
4. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *Jama* 1991;265(5):627-31.
5. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):230-7.
6. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140-4.
7. Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz PR. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005;13(5):223-30.

8. Ramachandran A, Chamukuttan S, Immaneni S, Shanmugam RM, Vishnu N, Viswanathan V, et al. High incidence of glucose intolerance in Asian-Indian subjects with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(10):2492-6.
9. Van Den Berghe G, Wouters, P, Weekers, F, Verwaest, C, Bruyninckx, F, Schetz, M, Vlasselaers, D, Ferdinande, P, Lauwers, P, Bouillon, R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367.
10. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004;126(3):879-87.
11. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978-82.
12. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;13(1):80-3.
13. Duarte Eda R, Pellanda LC, Portal VL. [Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(2):122-9.
14. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjornsdottir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2006.
15. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Qjm* 2006;99(4):237-43.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.

17. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.
18. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139-47.
19. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26(13):1255-61.
20. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, Group ftFS. Prognostic Influence of Increased Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-4210.
21. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early Inflammation and Risk of Long-Term Development of Heart Failure and Mortality in Survivors of Acute Myocardial Infarction: Predictive Role of C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):962-968.
22. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(10):635-41.
23. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89(5):512-6.

24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.
25. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1613-9.
26. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980;65(3):717-21.
27. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695-701.
28. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343(8890):155-8.
29. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):300-7.
30. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997;314:1512-1515.
31. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. 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* 2005;26(7):650-61.

32. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29(4):765-70.
33. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
34. Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D, McCabe C, Cannon C, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-1465.
35. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):916-924.
36. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-10.
37. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;279(18):1477-82.

*Original research article – Brazilian Journal of Medical and Biological Research,
Clinical Investigation: Cardiovascular, respiratory and sport medicine, 2006*

GLYCEMIA AND INFLAMMATORY MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME: ASSOCIATION WITH LATE POST-HOSPITAL OUTCOMES

Glycemia in acute coronary syndrome: Association with late post-hospital outcomes

Glycemia and acute coronary syndrome outcomes

Patrícia Tolledo Maciel^{1,2}, Lucia Campos Pellanda^{1,3},

Vera Lucia Portal¹, Beatriz D'Agord Schaan¹

¹ Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul / University Foundation of Cardiology, Porto Alegre, Brazil

² Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, Brazil

³ Federal School of Medical Sciences of Porto Alegre Foundation, RS, Brazil

Correspondence to the author:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC - Dr. Beatriz D'Agord Schaan
Av. Princesa Isabel, 370 Santana 90.620-001 Porto Alegre - RS
Fone: 51-3230.3600 R.3757 / 3777 Fax: 51-32303600 R.3777
e-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br / beatrizschaan@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Glycemia and inflammatory markers have been associated with early and late clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS), independent of prior diabetes. **Objectives:** To evaluate the role of glycemia and inflammatory markers as predictors of late cardiovascular outcomes (2.9 years) after ACS. **Methods:** One hundred ninety-nine ACS patients in the Intensive Care Unit at the Cardiology Institute of RS were included, from March to November 2002. They were reassessed (clinical history, physical examination and laboratory tests) after 2.9 years. Clinical variables, glycemia, usCRP and fibrinogen were evaluated as event and mortality predictors taking other confounding factors into account (Cox multivariate analysis), and survival curves (Kaplan-Meier) were constructed. **Results:** 16.7% had normal glycemia when admitted, which became 55.2%; 40.6% belonged to the borderline category which became 27.1% and the category of elevated glycemia diminished from 42.7% to 17.7% of the individuals. Although it was significantly associated with in-hospital events, glycemia was not associated with the development of post-hospital complications, major cardiovascular events (MACE) and mortality at late follow-up (2.9 years). HDL-c ($p=0.041$), usCRP ($p=0.024$) and fibrinogen ($p=0.015$) were predictors of MACE. After logistic regression this significance was no longer seen. Considering the mortality event, only fibrinogen was predictive $p=0.047$ when analyzed alone and after multivariate analysis $p=0.035$. **Conclusion:** Glycemia was not associated with late outcomes after ACS, but fibrinogen was, suggesting that this is a more sensitive marker to predict these events.

Key-words: acute coronary syndromes, glycemia, inflammatory markers, major cardiovascular events, mortality.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is gaining importance as a cause of cardiovascular disease, mainly because its prevalence has progressively increased (1) and cardiovascular diseases are the cause of death of 50% to 75% of diabetics (2). Atherosclerosis is the main cause of death and invalidity in these individuals (2). The risk of death from coronary artery disease in patients with type 2 diabetes is similar to that of non-diabetics (males and females) with a history of acute myocardial infarction (3), a relative risk which is even higher in females (4). Moreover, in acute myocardial infarction, diabetics have a worse prognosis, with a lower short-term survival, higher risk of disease recurrence and congestive heart failure, and worse response to surgical treatment (5) .

Diabetes and glucose intolerance are common in patients during the post-acute myocardial infarction period: For every two patients with acute coronary syndrome, at least two present a metabolic glucose disorder (6). Stress hyperglycemia and diabetes in acute myocardial infarction are associated with a worse short-term prognosis (7). Elevated levels of plasma insulin, pro-insulin and insulin resistance were also associated with acute coronary syndrome, independent of previous glycemic status (8).

On the other hand, hyperglycemia at admission to hospital has been reported as a bad prognostic factor in critically ill patients (9, 10) and in patients hospitalized for different reasons in a general hospital (11), independent of prior diabetes. Umpierrez et al indicate that hospital hyperglycemia is a major marker for bad results and mortality in patients with or without a history of diabetes admitted to hospital for medical or surgical reasons or for intensive care. In their study they show that 38% of these patients had hyperglycemia, and 1/3 of them did not have a history of

diabetes prior to hospitalization. It is noteworthy that 16% of the patients with recently diagnosed hyperglycemia had a higher in-hospital rate compared to 3% of the patients with a history of diabetes. The authors suggest that recently diagnosed hyperglycemia is a more serious marker of disease than the previously existing one (11).

In acute coronary syndrome, Fava et al investigated the prognostic value of glycemia when admitting diabetic and non-diabetic patients, and they observed that among the 898 participants there was a higher association between long-term mortality and glycemia in those who were already diabetics (12), different from the findings of Umpierrez et al (11). In a study performed by our group it was found that 42% of the patients admitted due to acute coronary syndrome presented abnormal fasting glucose, and 19% had a prior diagnosis of diabetes. Of the patients with abnormal fasting glucose, 86% (72 patients) had acute myocardial infarction as a manifestation of the acute ischemic syndrome. Glycemia was associated with in-hospital events ($p=0.01$) and hospital mortality ($p=0.002$). Seventy per cent of the patients who died in hospital had elevated glycemia (13). Over the long-term, 3 studies (7, 12, 14, 15) showed higher mortality related to hyperglycemia at hospital admission for acute coronary syndrome, and one did not present this result (7), which has not yet been evaluated in studies performed in Brazil.

Inflammation is involved in the genesis of atherosclerosis (16), and this led to seeking inflammatory markers as outcome predictors after acute coronary syndrome. It is suggested that usCRP may not only show an underlying inflammatory process but also directly interact with atherosclerotic vessels, activating the complement and therefore promoting inflammation and thrombosis (17). Fibrinogen is an acute phase protein whose levels respond to inflammation by rising, playing a major role in the

cascade of coagulation, platelet aggregation and plasma viscosity. It is reported that the difference in mortality between patients with or without a moderate elevation of CRP or fibrinogen at the time of the event continues to rise for several years (18).

Since the results presented here were obtained during a follow-up period of less than 3 years (13), and the longer follow-up data were obtained in other countries (7, 14, 15, 19-22), it is important to assess whether, in Brazil too, the glyceimic and inflammatory state at admission for acute coronary syndrome may interfere in the cardiovascular outcomes of these patients over the long-term. The goal of this study is to evaluate the association between glycemia and inflammatory markers at hospitalization for acute coronary syndrome with late cardiovascular outcomes (2.9 years), in patients with this syndrome.

MATERIAL AND METHODS

Cohort study performed at Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC-FUC) from March to November 2002 and June to September 2005.

Patients

The study included 199 patients with a clinical picture of acute coronary syndrome, admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of IC-FUC, between March 11 and November 6, 2002. A prior medical history was obtained (family history of coronary artery disease, systemic arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, sedentarism), with a physical examination and laboratory tests from these patients who signed a letter of consent previously approved by the Committee of Ethics in Research at IC-FUC (UP 3724/05) (annex 1). Patients whose acute coronary syndrome had begun over 10 hours previously, who had not been fasting for 12 hours, and had a chronic inflammatory condition and neoplasias were excluded.

For this study the patients were contacted by letter or telephone and asked to come for new clinical evaluation and laboratory tests after 12-hour fasting, on a date agreed. This was to be a reassessment 2.9 years after the initial clinical picture of acute coronary syndrome. The patients completed a questionnaire (annex 2) reassessing their clinical history, including smoking and current use of alcohol, complications/hospitalizations after discharge and current symptoms. The definitions in the original study, as previously described (13), were maintained, concerning a family history of ischemic cardiopathy, smoking, diabetes, systemic arterial hypertension, sedentarism, dyslipidemia and overweight/obesity.

The diagnosis of late post-hospital complications was based on reports by patients or members of their family on the telephone or in personal contacts. During

the clinical 2.9 year follow-up, the following outcomes were evaluated: late post-hospital outcomes, major cardiovascular events (MACE) and death. Late post-hospital events were those that occurred 30 days after the first acute coronary syndrome: decompensated systemic arterial hypertension, decompensated diabetes mellitus and cerebrovascular accident. Cardiovascular procedures (angioplasty/catheterization and/or surgery for myocardial revascularization) were also considered post-hospital complications. Major cardiovascular events were defined as the need for arterial revascularization, angioplasty (ACTP), acute myocardial infarction (AMI), cerebrovascular accident or death.

Patients who responded to the request and came to the IC-FUC were submitted to a brief physical examination (weight, height, abdominal circumference, heart rate, blood pressure) and a blood sample was collected in dorsal decubitus, which was analyzed in the clinical tests laboratory at IC-FUC. The patients who did not come to the IC-FUC answered the questions by telephone. The mortality data were obtained from the family members contacted and if they were not available, by consulting the Rio Grande do Sul State Department of Health database (date and cause of death).

Of the 199 patients with acute coronary syndrome in the ICU at IC-FUC in 2002, 11 patients died within a month (5.5%). Of the 188 remaining patients, information was obtained on 142 (75.53 %). After a mean follow-up of 2.9 ± 0.5 years, 91 patients (64.1%) came to the hospital, and information was obtained on 51 (35.9%) by telephone from close relatives, the patient himself or by looking at the records. The patients who came to the hospital were reassessed clinically with a brief history and physical examination, and a fasting blood sample was taken. Of the remaining patients, 11 (4.4%) had died. When no response was obtained, either from

the patient or family, or by searching the records (46 patients out of the total 199) permission was asked to look at the RS State Department of Health database, and another 11 deaths were found.

Initially the clinical characteristics of the 46 patients lost were compared to the 142 on whom current information was obtained in order to evaluate the possible impact of losing 24.5% of the patients (46 out of 188).

Laboratory tests

Cholesterol and triglycerides were analyzed using the automated enzymatic kit (Boehringer Mannheim Diagnostics), HDL-C with a single enzymatic kit using heparin-2M $MnCl_2$; low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated using the Friedwald formula. Glycemia was evaluated using an automated enzymatic kit (Merck Diagnostics), processed in the Hitachi biochemical analyzer, model 902. Fibrinogen was evaluated using the automated coagulopathy method on the CA 500 equipment. Ultra-sensitive C-reactive protein (usCRP) was dosed by nephelometry on the BN100 equipment.

Statistical analysis

The results are described as mean and standard deviation or proportions. In order to perform an analysis relating initial glycemetic status to mortality, glycemia was evaluated as a continuous variable, and the patients entering the study were also divided according to 3 glycemetic ranges: normal (N, ≤ 99 mg/dl), borderline (L, 100-125 mg/dl) and high (E, >125 mg/dl). Glycemia, usCRP and fibrinogen were evaluated as predictive factors for events, controlling for other possible confounding factors, using the Cox multivariate analysis model. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method, according to the different categories of glycemetic homeostasis abnormalities, comparing the curves with the log-rank test. A $p < 0.05$

value was considered statistically significant

RESULTS

In order to evaluate the importance of losing 24.5% of the patients (46 out of 188), initially the 46 patients lost vs 142 of whom current data were obtained were compared clinically (annex 3). The clinical characteristics of the 46 patients for whom there was no follow-up were similar to those of the 142 for whom recent data had been obtained: glycemia, total cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c, fibrinogen, percentage of males, aged, smokers, sedentary individuals and overweight ones. However, age (56.1 ± 13 vs 61.9 ± 11 , $p=0.004$), and usCRP (2.17 ± 4.9 and 0.96 ± 1.27 , $p=0.009$) were different among the groups.

Table 1 shows the general characteristics and risk factors of the data obtained in the current evaluation of 142 patients. The mean age of the patients was 64.3 ± 11 years and 64.7% were male. Data on body mass index, personal history of hypertension and diabetes, family history of coronary artery disease, smoking, alcohol consumption, sedentarism, family history of hypertension, diabetes, dyslipidemia, cerebrovascular accident and heart failure are described in this table.

Table 2 shows the analysis comparing the clinical characteristics from the 3 groups of patients in accordance to the previously defined glyceemic categories. There is a higher number of sedentary patients in the L category (64.0%), as compared to patients belonging to N and E categories (42.9% e 49.4% respectively), $p=0.064$. The same was true concerning drugs in use: Patients belonging to the L glyceemic category were more frequently on antiplatelet therapy and β -blockers than those from the other categories. However, there was no significant difference between these categories considering these variables (50.0% and 42.1%, $p=0.016$ and 0.072, respectively).

Table 1. General characteristics of patients 2.9 years after acute coronary syndrome

General characteristics	2.9- year follow- up
Sex (%)	
Male	92 (64.7)
Age (years)	64.3 ± 10.9
BMI (kg/m ²)	31.07 ± 7.8
SAP (mmHg)	129.3 ± 15
DAP (mmHg)	80.7 ± 9

Risk factors (%)	
Family history of CAD	40 (28.2)
Personal history	
Systemic arterial hypertension	66 (46.4)
Diabetes Mellitus	31 (25.8)
Smoking	
Yes	23 (16.2)
No	29 (20.4)
Former smoker	68 (47.9)
Physical Activity	
Daily >40min	6 (4.2)
3-6x week (30 min)	14 (9.8)
3x week (30 min)	25 (17.6)
Related to professional occupation	18 (12.7)
Sedentarism	57 (40.1)

Positive family history	
SAH	40 (28.2)
DM	42 (29.6)
Hypercholesterolemia	2 (1.4)
Cerebrovascular accident	32 (22.5)
Heart failure	3 (2.1)
Other cardiovascular disease	1 (0.7)
Alcohol consumption	65 (45.8)
1-2 glass/day	16 (11.3)
>2 glass/day	49 (34.5)

BMI: body mass index; SAP Systolic arterial pressure; DAP diastolic arterial pressure; CAD: coronary artery disease; SAH systemic arterial hypertension; DM: diabetes mellitus.
For each variable the n is presented and its percentage in brackets.

Table 2. Clinical characteristics from patients at the 3 glycemic categories:
n=142

Characteristic	≤99	100 a 125	≥125	p
Age (years)	63.8 ± 12.8	62.0 ± 11.1	59.1 ± 12.4	0.575
Fibrinogen (mg/dl)	248.1 ± 76.9	243.9 ± 68.0	261.4 ± 69.4	0.820
usPCR (mg/dl)	0.9 ± 1.0	1.09 ± 1.6	1.63 ± 3.6	0.194
Male sex (%)	26 (72.2)	45 (59.2)	60 (69.0)	0.284
Aged (%)	14 (40.0)	30 (39.5)	29 (33.7)	0.694
Systemic hypertension (%)	20 (55.6)	51 (67.1)	48 (55.2)	0.255
Diabetes mellitus (%)	7 (19.4)	15 (19.7)	18 (20.7)	0.983
Dyslipidemia (%)	23 (65.7)	49 (65.3)	58 (66.7)	0.983
Smokers (%)	19 (54.3)	31 (41.3)	40 (46.0)	0.445
Sedentary (%)	15 (42.9)	48 (64.0)	43 (49.4)	0.064
ACEI (%)	7 (20.0)	25 (32.9)	28 (32.2)	0.342
Statins (%)	2 (5.6)	10 (13.2)	11 (12.6)	0.459
Beta-blockers (%)	6 (16.7)	32 (42.1)	24 (27.6)	0.016
Antiplatelet agents (%)	10 (27.8)	38 (50.0)	34 (39.1)	0.072
ACS as unstable angina (%)	8 (22.2)	12 (15.8)	16 (18.4)	0.534
ACS as AMI with ST elevation (%)	22 (61.1)	58 (76.3)	62 (71.3)	0.534
ACS as AMI without ST elevation (%)	6 (16.7)	6 (7.9)	9 (10.3)	0.534
Primary PCI (%)	18 (69.2)	49 (83.1)	50 (79.4)	0.352

usCRP: ultra sensitive C-reactive protein. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS: acute coronary syndrome. PCI: percutaneous coronary intervention
For each variable the n is presented and its percentage in brackets.
ANOVA and Pearson's Chi-square.

Figure 1 shows the percentage of individuals according to the glycemic categories during late follow-up (2.9 years): the percentage of individuals belonging to the first category, N, increased from 16.7% to 55.2%, to the second category, L, went down from 40.6% to 27.1% and the third category, E, went down from 42.7% to 17.7%.

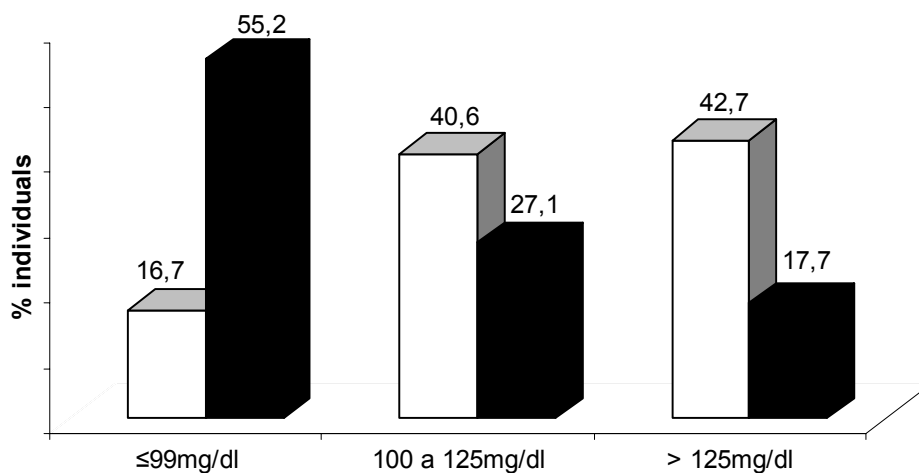


Figure 1. Percentage of patients in the 3 categories of glycemia (normal, < 99 mg/dl, borderline, 100-125 mg/dl and high, >125 mg/dl) on entering the study (white bars) and at late follow-up (2.9 years, black bars). MacNemar chi-square test, $p < 0.001$.

Post-hospital complications occurred in 37 patients (18.6%) in late follow-up. Of this total, fourteen patients (41.1%) were hospitalized again for cardiac catheterization and/or angioplasty, five patients (14.7%) presented unstable angina, 6 (17.6%) had another acute myocardial infarction, 3 (8.8%) a cerebrovascular accident, 3 (8.8%), had myocardial revascularization surgery, 2 (5.8%) were hospitalized again due to decompensated hypertension and 1 (0.8%) patient was hospitalized again due to heart failure decompensation. There was no association between post-hospital complications and glycemia ($p=0.176$). Considering the 3 glycemic categories, they were not associated with a greater number of post-hospital

complications ($p=0.345$). Of the patients with late post-hospital complications, 83.3% were overweight or obese when they entered the study, $p=0.020$. However, smoking ($p=0.137$), total cholesterol ($p=0.433$), HDL-c ($p=0.150$), usCRP ($p=0.215$) and fibrinogen ($p=0.514$) did not present any association with the late complications of acute coronary syndrome.

Major cardiovascular events occurred in 65 (32.7%) patients of the 199 initially allocated. The characteristics of the patients with or without MACE are shown in table 3. Considering glycemia as a continuous variable, there was no association with MACE, $p=0.457$. For glycemia levels divided into 3 categories, we observed the occurrence of MACE in 34.5% in glycemias ≤ 99 mg/dl, 48.3% in glycemias from 100 to 125mg/dl and 41.9% in patients with glycemia >125 mg/dl ($p=0.453$).

The characteristics of patients who presented or not a MACE are represented in table 3. There was a lower number of MACE in patients who were previously in angiotensin-converting inhibitor ($p=0,020$) and antiplatelet therapy ($p=0,017$).

No association was found between glycemia (continuous variable) and mortality 30 days after discharge from hospital ($p=0.673$). Figure 2 shows glycemia values divided into 3 categories and their association with mortality in the 2.9-year follow-up ($p=0.599$). The Kaplan-Meier curve shows stability throughout late follow-up and in approximately 24 months. These data are shown in figure 3A. In figure 3B a survival curve is observed according to glyceimic categories, revealing homogeneous results in these categories (curve 1 vs 2, $p=0.963$, curve 1 vs 3, $p=0.457$ and curve 2 vs 3, $p=0.357$). We observe a higher mortality in the patients who had glycemia ≤ 99 mg/dl (curve 1) at three points, beginning of the study, close to 10 months and more markedly after 30 months. Patients with glycemia >125 mg/dl

(curve 2) presented increased mortality at close to 10 months of follow-up. Patients with glycemia ranging from 100 to 125 mg/dl (curve 3) remained more stable as to deaths during the 2.9 year follow up.

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of the patients according to the development of major cardiovascular events.

n=142

Characteristic	MACE	No MACE	p
Age (years)	62.5 ± 12.7	61.7 ± 10.1	0.723
Fibrinogen (mg/dl)	264.6 ± 51.9	248.8 ± 71.8	0.185
usPCR (mg/dl)	1.25 ± 1.44	0.83 ± 1.16	0.100
Male sex (%)	29 (32.2)	61 (67.8)	0.999
Aged (%)	19 (34.5)	36 (65.5)	0.838
Systemic hypertension (%)	32 (36.4)	56 (63.6)	0.301
Diabetes mellitus (%)	12 (38.7)	19 (61.3)	0.548
Dyslipidemia (%)	29 (30.2)	67 (69.8)	0.483
Smokers (%)	17 (27.4)	45 (72.6)	0.324
Sedentary (%)	23 (31.5)	50 (68.5)	0.910
ACEI (%)	23 (46.0)	27 (54.0)	0.020
Statins (%)	4 (25.0)	12 (75.0)	0.684
Beta-bloqueador (%)	18 (38.3)	29 (61.7)	0.409
Antiplatelet therapy (%)	28 (43.8)	36 (56.3)	0.017
ACS as unstable angina (%)	6 (28.6)	15 (71.4)	0.767
ACS as AMI with ST elevation (%)	34 (32.4)	71 (67.6)	0.767
ACS as AMI without ST elevation (%)	6 (40.0)	9 (60.0)	0.767
Primary PCI (%)	30 (33.7)	59 (66.3)	0.655

usCRP: ultra sensitive C-reactive protein. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS: acute coronary syndrome. PCI: percutaneous coronary intervention

For each variable the n is presented and its percentage in brackets.

Student T test and Pearson's Chi-square.

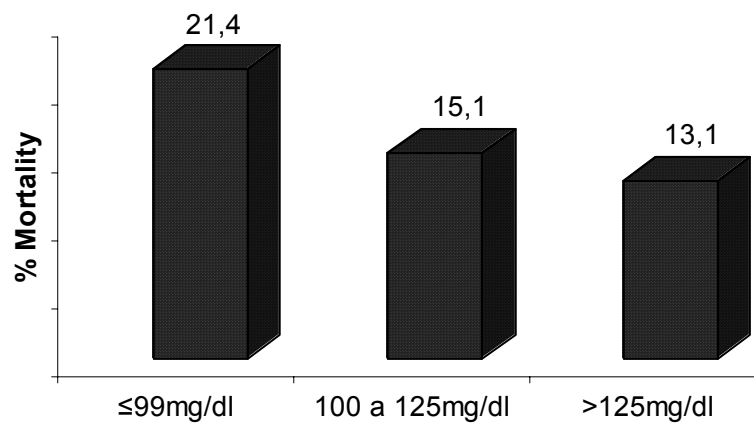


Figure 2. Mortality associated with the glycemic categories at late follow-up (2.9 years) of acute coronary syndrome. Pearson's chi-square test, $p < 0.599$.

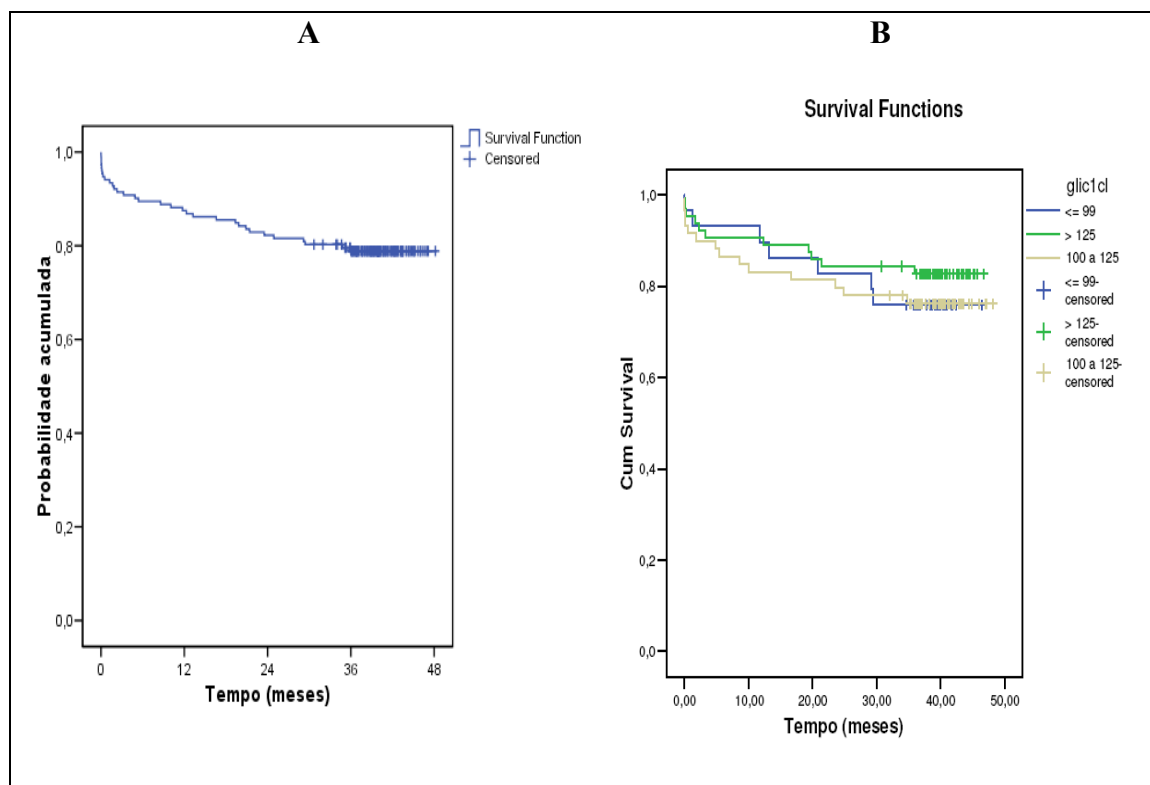


Figure 3: Survival curve of all individuals studied (panel A) and of patients divided into the 3 categories of glycemia (panel B) during the 2.9 years of follow-up. Log-rank test, $p = 0.480$.

The characteristics of patients who died or not are represented in table 4. There was an association between age ≥ 65 years old and late mortality ($p=0.018$). Fibrinogen was a statistical significant predictor of late mortality, considering all the individuals studied ($p=0.047$). Concerning drugs in use, data show a lower number of deaths in individuals who were previously on angiotensin-converting inhibitors and antiplatelet therapy, but no statistical difference could be disclosed (24 and 14.9%, $p=0.095$ and $p=0.068$, respectively).

In figure 4, diabetics (individuals who had a personal history of diabetes and/or use of oral hypoglycemic medication and/or insulin on entering the study) and non-diabetics were compared. According to this criterion, on entering the study 40 patients (20.1%) were considered diabetic and 159 non-diabetic (79.9%). Two deaths occurred (5.0%) among the diabetics and 9 deaths (5.7%) among non-diabetics within 30 days of follow-up. At the end of the 2.9-year follow-up a total mortality of 5 (16.1%) was observed in diabetics vs 17 (15.3%) in non-diabetics ($p=0.999$). The variables of total cholesterol ($p=0.682$), usCRP ($p=0.160$) were non-predictive of late death when analyzed alone, but the fibrinogen was predictive ($p=0.047$). When the Cox multivariate analysis is performed, fibrinogen ($p=0.035$) remains predictive of late death.

Table 4. Clinical and laboratorial characteristics from patients according to the occurrence or not of late mortality.

n=142

Variáveis	Death	No death	P
Age (years)	67.9 ± 12.1	60.8 ± 10.6	0.005
Fibrinogen (mg/dl)	279.5 ± 39.7	249.1 ± 68.9	0.047
usPCR (mg/dl)	1.38 ± 1.5	0.89 ± 1.2	0.160
Male sex (%)	16 (17.6)	75 (82.4)	0.498
Aged (%)	14 (25.5)	41 (74.5)	0.018
Systemic hypertension (%)	15 (17)	73 (83)	0.679
Diabetes mellitus (%)	5 (16.1)	26 (83.9)	0.999
Dyslipidemia (%)	13 (13.5)	83 (86.5)	0.496
Smokers (%)	8 (12.7)	55 (87.3)	0.556
Sedentary (%)	12 (16.2)	62 (83.8)	0.987
ACEI (%)	12 (24)	38 (76)	0.068
Statins (%)	0 (0)	16 (100)	0.147
Beta-bloqueador (%)	7 (14.9)	40 (85.1)	0.999
Antiplatelet therapy (%)	14 (21.9)	50 (78.1)	0.095
ACS as unstable angina (%)	2 (9.5)	19 (90.5)	0.113
ACS as AMI with ST elevation (%)	15 (14.2)	91 (85.8)	0.113
ACS as AMI without ST elevation (%)	5 (33.3)	10 (66.7)	0.113
Primary PCI (%)	13 (14.4)	77 (85.6)	0.999

usCRP: ultra sensitive C-reactive protein. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS: acute coronary syndrome. PCI: percutaneous coronary intervention

For each variable the n is presented and its percentage in brackets. Student T test and Pearson's Chi-square.

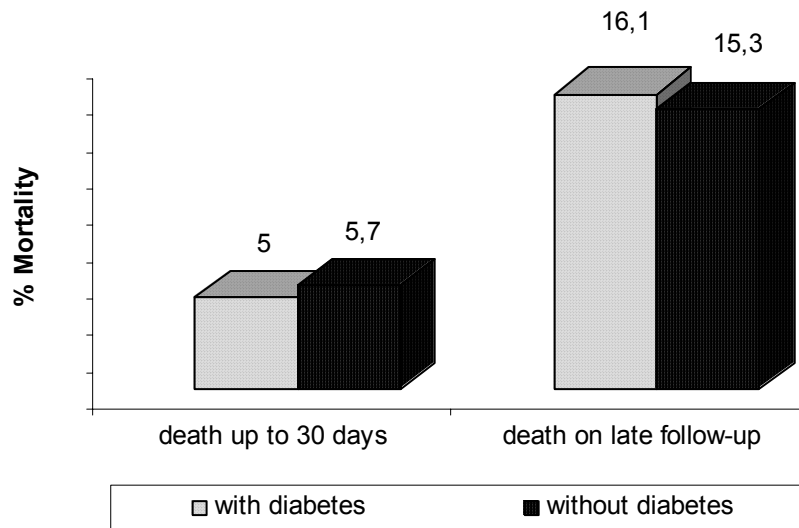


Figure 4. Association between mortality in the late follow-up (2.9 years) and mortality 30 days after discharge from hospital with the presence of diabetes. Pearson's chi-square test, $p < 0.999$.

DISCUSSION

Higher glycemia and inflammatory marker values after an acute coronary event have been associated with worse in- and posthospital outcomes in these patients, independent of prior diabetes. The results of our group confirm these observations in the short-term (greater number of in-hospital events) (13), but the present study does not identify the same association with glycemia considering a late segment (2.9 years). However, fibrinogen is an outstanding predictor of both short and long-term mortality.

Prior studies showed a surprisingly high prevalence of diabetes and glucose intolerance at admission due to ACS (66%) (6). In our study, 20.1% of the patients presented a history of prior diabetes, which is not comparable to the data of Norhammar et al, since these authors performed an oral glucose tolerance test on all patients. However, the percentage of individuals who presented glycemia values less than or equal to 99 mg/dl in our study increased greatly in the follow-up, and the percentage of high glycemia patients was diminished. This is possibly related to the fact that acute coronary syndrome is a stressful situation, causing resistance to insulin and hyperglycemia, which diminish during long-term follow up. Norhammar supports the idea that the percentage of individuals with glucose intolerance and diabetes remains high, even after the acute ischemic event, but its follow-up is only 3 months (6).

Other studies evaluated glycemia in the diagnosis of acute coronary syndrome, as a predictor of long-term events, such as the one performed by Petursson et al (45 months of follow-up, n=1957) (14), Timmer et al (1.6 years of follow-up, n=521) (15) and Svensson et al (2 years of follow-up, n=713) (19), showing that the patients admitted with glycemias in the upper quartiles had a higher

long-term mortality rate than those with lower glycemia rates. On the other hand, Nordin et al, in a retrospective study of 106 patients consecutively diagnosed with acute myocardial infarction, did not show a relationship between hyperglycemia at admission and mortality in 2-3 years of follow-up, which confirms our data. (7). The difference of our results and Nordin's compared to the other studies mentioned is probably due to the number of individuals studied, but ethnic differences in the populations studied cannot be ruled out as a cause.

The non-association of glycemia with mortality in our study may also be justified by the losses that occurred during late follow-up, even if these patients are very similar to those evaluated on entering the study. Age and usCRP, well-known determinants of worse cardiovascular outcomes, were higher at the entrance to the study in the group for which no follow-up was obtained.

Data from the same cohort, now with a late evaluation, showed hyperglycemia as a predictor of in-hospital events (13), as demonstrated by other authors (23, 24). This was not confirmed for late events. Likewise, but in 1122 patients admitted to hospital for decompensated heart failure, Barsheshet et al, in 2006, observed a higher risk of in-hospital mortality in those who, at the time of admission, presented glycemias in the upper tercile. The risk of mortality was 31% and 12% higher at admission and after 60 days in hospital, respectively, considering the individuals belonging to this tercile of glycemia. The exclusion of 28% of patients who also had acute myocardial infarction did not change these results. Mortality evaluated 6 and 12 months later was not different among individuals who had or not high glycemias when they were admitted to hospital (25).

The high levels of glycemia at the time of admission may be a high risk marker, because they mean a higher degree of stress response mediated by the

activation of the neurohumoral systems, particularly cortisol and catecholamines. The activation of the sympathetic nervous system determines insulin-resistance because it diminishes its release by the pancreas and increases glucose production by the liver (26). On the other hand, hyperglycemia can be considered harmful because it causes endothelial dysfunction (27); it may be related to excess free fatty acids – which are toxic to the ischemic myocardium (28) and have an effect on platelet dependent thrombosis (29). It is possible that high glycemia is a better short-term than long-term risk indicator, but its cause-effect relationship cannot be fully explained as a predictor of events.

It should be highlighted that the studies seeking to evaluate the effect of glycemia reduction after acute coronary syndrome had controversial results. DIGAMI I (30) did not achieve glycemia reduction during the acute event, and its results were attributed to insulin infusion *per se*. DIGAMI II (31) attempted to evaluate different ranges of glycemia control using a post-acute coronary syndrome insulin infusion, but did not manage to achieve this difference. Finally, HI-5 did not present reduced mortality within 6 months of follow-up after a 24-h insulin infusion, for the purpose of achieving glycemias below 180 mg/dl in acute coronary syndrome (32), indicating that there is as yet no evidence to support the normalization of glycemia after acute coronary syndrome, although this would be reasonable from the pathophysiological viewpoint.

Glycated hemoglobin (HbA1c) was not included in the initial evaluation of our patients, which would have allowed us to distinguish patients who really presented acute hyperglycemia from those who already had high glycemic levels prior to this, even if they had not been diagnosed as diabetics. Patients who were critically ill with low levels of HbA1c were less predisposed to lasting

hyperglycemia during the acute phase of the disease than patients with high levels (10). Specifically in the acute coronary syndrome other authors demonstrated that glycemia at admission to hospital was more important as a predictor of mortality than previous changes in glucose metabolism (15).

Based on the results of several prospective epidemiological studies, usCRP emerged in recent years, and can provide prognostic information in several situations, including acute coronary syndrome. In this situation it proved predictive of worse outcomes at hospitalization (13, 33) and at 14-day (33, 34), 30-day (13, 35), 5-month (20) and 23-month (21) follow-ups. Fibrinogen has been associated with the risk of death and a new acute myocardial infarction over the long term (22), but the power of this association differs from one study to another, probably due to differences in reproducing the methodology used to evaluate it, or because of its consumption during acute phases of the disease. In these studies, usCRP was independently associated with mortality, but not with the risk of acute myocardial infarction, while fibrinogen was independently associated with mortality and risk of acute myocardial infarction during a short follow-up (5 months), but not a long one (37 months) (18).

In our study inflammatory markers stayed high during the 2.9 years after acute coronary syndrome, and showed an association with post-hospital complications, major cardiovascular events and death, according to studies that showed that high levels of these markers are associated with increased risk of cardiac events in patients who presented episodes of coronary arterial disease, as well as in apparently healthy patients (36, 37).

Concluding, in this study high glycemia at the time of admission to hospital, in patients with acute coronary syndrome, with and without prior diabetes, was not a long-term predictor of mortality, although it was significantly associated with mortality and in-hospital events in the same population. On the other hand, fibrinogen was predictive of long-term mortality, even after controlling for other confounding factors.

REFERENCES

1. Smith NL, Savage PJ, Heckbert SR, Barzilay JI, Bittner VA, Kuller LH, et al. Glucose, blood pressure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):416-23.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
4. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *Jama* 1991;265(5):627-31.
5. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):230-7.
6. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140-4.
7. Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz PR. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban

- municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005;13(5):223-30.
8. Ramachandran A, Chamukuttan S, Immaneni S, Shanmugam RM, Vishnu N, Viswanathan V, et al. High incidence of glucose intolerance in Asian-Indian subjects with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(10):2492-6.
 9. Van Den Berghe G, Wouters, P, Weekers, F, Verwaest, C, Bruyninckx, F, Schetz, M, Vlasselaers, D, Ferdinande, P, Lauwers, P, Bouillon, R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367.
 10. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004;126(3):879-87.
 11. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978-82.
 12. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;13(1):80-3.
 13. Duarte Eda R, Pellanda LC, Portal VL. [Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(2):122-9.
 14. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjornsdottir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2006.

15. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *Qjm* 2006;99(4):237-43.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
17. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.
18. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139-47.
19. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26(13):1255-61.
20. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, Group ftFS. Prognostic Influence of Increased Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-4210.
21. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early Inflammation and Risk of Long-Term Development of Heart Failure and Mortality in Survivors of Acute Myocardial Infarction: Predictive Role of C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):962-968.

22. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(10):635-41.
23. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89(5):512-6.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.
25. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1613-9.
26. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980;65(3):717-21.
27. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695-701.
28. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343(8890):155-8.
29. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):300-7.

30. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *British Medical Journal* 1997;314:1512-1515.
31. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. 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* 2005;26(7):650-61.
32. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29(4):765-70.
33. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
34. Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D, McCabe C, Cannon C, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-1465.
35. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):916-924.

36. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997;96(12):4204-10.
37. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;279(18):1477-82.

Anexo I - Consentimento Livre E Esclarecido

ESTUDO: GLICEMIA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SÍNDROME ISQUÊMICA AGUDA: ASSOCIAÇÃO COM A EVOLUÇÃO PÓS HOSPITALAR TARDIA

Nome _____

Idade _____

Assinado este documento, estou da do meu consentimento para participar da pesquisa realizada pela enfermeira Patrícia Tolledo Maciel. Compreendo que irei participar de uma pesquisa cujo objetivo será avaliar os desfechos cardiovasculares após 3 anos, nos pacientes que foram internados por síndrome coronariana aguda no Instituto de Cardiologia /RS entre março e novembro de 2002.

Este estudo irá possibilitar à medicina compreender melhor o comportamento da doença arterial coronariana (infarto e angina) em pacientes que já apresentaram alguma manifestação desta doença, relacionando a sua evolução à glicose medida no sangue em jejum quando da primeira internação hospitalar.

Ao participar do estudo, responderei a um questionário adicional, serei examinado clinicamente e realizarei coleta de sangue venoso no laboratório de análises clínicas do Instituto de Cardiologia/RS. A amostra de sangue será utilizada exclusivamente para mensurar valores de triglicérides, colesterol total, HDL-c, LDL-c, proteína C reativa, fibrinogênio e glicose. O desconforto que poderei sentir é o da picada da agulha e a alteração que poderá ocorrer será formação de um pequeno hematoma no local onde foi realizada a punção para a coleta de sangue.

Esta entrevista e participação no estudo tem garantia de ser livre, significando que posso recusar-me a responder a qualquer pergunta ou decidir acerca de concluir a entrevista, em qualquer parte da mesma.

Compreendo que as perguntas e respostas serão utilizadas com interesse científico, sendo que todo o relatório deste estudo não me identificará.

A participação ou não deste estudo, não causará qualquer efeitos que os serviços que eu ou qualquer membro de minha família recebamos dos provedores da equipe de saúde, sendo que não terei gastos em participar deste estudo.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

Assinatura _____ do
paciente: _____

Enfermeira responsável: Patricia Tolledo Maciel. Fone: 3230.3927.

Declaro que este formulário foi lido para o (a) paciente
_____, em ____/____/____, pela enfermeira Patrícia
Tolledo Maciel enquanto eu estava presente.

Nome _____ da
testemunha _____

Assinatura _____ da
testemunha _____

Assinatura _____ do
pesquisador _____

Anexo II - Protocolo Pesquisa**EVOLUÇÃO TARDIA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA****IDENTIFICAÇÃO**

- 1- Nome _____
- 2- N° Prontuário _____
- 3- Endereço _____
 Fone _____ Cidade _____ Estado _____
 Data de nascimento ____/____/____
- 4- Idade _____ anos
- 5- Gênero (1) Masculino (2) Feminino
- 6- Cor (1) Branca (2) Negra (3) Parda (4) Indígena (5) Amarela
- 8- Escolaridade _____ anos de estudo completados
- 9- Nível de escolaridade (1) nunca estudou (2) 1º grau incompleto (3) 1º grau completo (4) 2º grau incompleto (5) 2º grau completo (5) 3º grau completo (5) 3º grau completo
- 10- Profissão _____

FATORES DE RISCO**11- Antecedentes Familiares Doença Arterial Coronariana**

- 1) Ausente
- 2) Pai Se sim, idade do diagnóstico _____ anos.
- 3) Mãe Se sim, idade do diagnóstico _____ anos
- 4) Irmão (ã) Se sim, idade do diagnóstico _____ anos
- 5) Outro familiar? Qual? _____ Se sim, idade do diagnóstico _____ anos

12- História Familiar Positiva (grau de parentesco)

- 1) Hipertensão arterial sistêmica _____
- 2) Diabetes mellitus _____
- 3) Hipercolesterolemia _____
- 4) Doença cerebrovascular _____
- 5) Insuficiência cardíaca _____
- 6) Outra doença cardiovascular _____

13 – Fumo

- (1) Sim (2) Nunca fumou (3) Ex- fumante
- 1a- Se fumante _____ (nº cigarros/dia)
- 1b – Idade em que começou a fumar? _____ anos
- 1c – Se ex-fumante, há quanto tempo parou? _____ anos

14 – Consumo de álcool

- (1) Sim (2) Não
- Se sim, Tipo _____ quantidade (copo, dose, garrafa, lata)/dia _____
- Tipo _____ quantidade/semana _____

15 – Atividade Física

- (1) Atividade Física Intensa (Atividade Esportiva Diária >40 Min)
- (2) Atividade Física Moderada: 4 a 6 Vezes/Semana (Caminhada/Natação, pelo menos 30 Min)

(3) Atividade Física Leve: 3 Vezes/Semana (Caminhada/Natação, pelo menos 30 Min)

(4) Atividade Física Relacionada à Ocupação Profissional

(5) Sedentarismo

- 16 – Você tem Hipertensão?** 1) Sim 2) Não 3) Não Sabe
17 - Você tem Colesterol aumentado? 1) Sim 2) Não 3) Não sabe
18 - Você tem Triglicerídeos aumentado? 1) Sim 2) Não 3) Não sabe
19 – Você tem Diabetes? 1) Sim 2) Não 3) Não sabe

AVALIAÇÃO ATUAL

20 – Complicações Pós Hospitalares (após 30 dias)

- 21) Re-Hospitalização 1) Sim 2) Não
 Motivo:
 22) Angina Instável 1) Sim 2) Não
 23) Re-IAM 1) Sim 2) Não
 24) Arritmia ventricular 1) Sim 2) Não
 25) ICC descompensada 1) Sim 2) Não
 26) Angioplastia/CAT 1) Sim 2) Não
 27) Cirurgia Revascularização Miocárdio 1) Sim 2) Não
 28) HAS descompensada 1) Sim 2) Não
 29) DM descompensada 1) Sim 2) Não
 30) AVC 1) Sim 2) Não

31- Queixas

32 – Exame Físico

- 1) Peso _____ 2) Altura _____ 3) IMC _____ 4) FC _____
 5) PA _____ 6) Circunferência abdominal _____

33 - Exames laboratoriais atuais

- 1) Glicemia=
 2) Colesterol total=
 3) Triglicerídeos=
 4) HDL-c=
 5) LDL-c=
 6) PCRus=
 7) Fibrinogênio=

34 - Medicamentos efetivamente em uso (dose e forma de uso)

DADOS REFERENTES A SINDROME CORONARIANA AGUDA EM ESTUDO**35 - Data SCA** _____/_____/_____**36 – Tipo de SCA**

- 1) Angina instavel
- 2) IAM sem supra de ST
- 3) IAM com supra de ST

37 – Se IAM com supra de ST: caracterização

- 1) Anterior
- 2) Anterior extenso
- 3) Septal
- 4) Diafragmático
- 5) Dorso-diafragmático
- 6) Dorso-diafragmático+VD
- 7) Lateral
- 8) Outro _____ Qual _____

38 – Exames laboratoriais da baixa (exames em jejum do dia em que foi hospitalizado)

- 1) Glicemia=
- 2) Colesterol total=
- 3) Triglicerídeos=
- 4) HDL-c=
- 5) LDL-c=
- 6) PCRus=
- 7) Fibrinogênio=

39 – Medicamentos prescritos na alta hospitalar da SCA em estudo (dose e forma de uso)

Anexo III - Comparação das características clínicas dos 46 pacientes (perdas) vs 142 dos quais se obteve dados atualizados

Características gerais	46	142	p
Sexo (%)			
Masculino	73,9	64,1	0,295
Idade	56,1 ± 13	61,9 ± 11	0,004
Idade >65 anos	22,7	38,7	0,078
IMC >25kg/m ²	77,8	64,5	0,141

Fatores de risco			
Tabagismo	52,2	41,1	0,255
Atividade física			
Sedentarismo	57,8	52,1	0,622

Glicemia (mg/dl)	153 ± 77	140,6 ± 64,6	0,282
Colesterol total (mg/dl)	197,2 ± 46	194,4 ± 44	0,719
Triglicerídeos (mg/dl)	154,5 ± 135	135,4 ± 86	0,261
HDL-c (mg/dl)	44,5 ± 9	46,7 ± 11	0,236
LDL-c (mg/dl)	121,4 ± 34	120,9 ± 69	0,935
Fibrinogênio (mg/dl)	241,8 ± 87	253,9 ± 66	0,329
PCR us (mg/dl)	2,17 ± 4,9	0,96 ± 1,27	0,009

IMC: índice de massa corporal; HDL-c: colesterol contido na lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol contido na lipoproteína de baixa densidade; PCR us: proteína C reativa ultra-sensível

Teste t de Student e Teste Chi-quadrado de Pearson.

Comparison of the clinical characteristics of the 46 patients (losses) vs 142 for whom current data were obtained

General characteristics	46	142	p
Sex (%)			
Male	73.9	64.1	0.295
Age	56.1 ± 13	61.9 ± 11	0.004
Age >65 years	22.7	38.7	0.078
BMI >25kg/m ²	77.8	64.5	0.141

Risk factors			
Smoking	52.2	41.1	0.255
Physical activity			
Sedentarism	57.8	52.1	0.622

Glycemia (mg/dl)	153 ± 77	140.6 ± 64.6	0.282
Total Cholesterol (mg/dl)	197.2 ± 46	194.4 ± 44	0.719
Triglycerides (mg/dl)	154.5 ± 135	135.4 ± 86	0.261
HDL-c (mg/dl)	44.5 ± 9	46.7 ± 11	0.236
LDL-c (mg/dl)	121.4 ± 34	120.9 ± 69	0.935
Fibrinogen (mg/dl)	241.8 ± 87	253.9 ± 66	0.329
usPCR (mg/dl)	2.17 ± 4.9	0.96 ± 1.27	0.009

BMI: body mass index; HDL-c: cholesterol contained in high density lipoprotein; LDL-c: cholesterol contained in low density lipoprotein; usPCR: ultrasensitive C reactive protein.

Student T test and Pearson's Chi-square.

REFERÊNCIAS DA BASE TEÓRICA

- 1 Heart and stroke facts statistical supplement. Dallas, Tx: American Heart Association, 1998.
- 2 The Who Monica Project: a worldwide monitoring system for cardiovascular disease. World Health Stat Ann 1989, 27-149.
- 3 Lotufo PA. Epidemiologia das doenças isquêmicas do coração no Brasil. In: Lessa I (Org.). O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco, 1998,14:115-22.
- 4 Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Disponível em: Sistema de Informação de Mortalidade, Funasa, Ministério da Saúde, CD-ROM 2002.
- 5 Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol 1998, 70:321-5.
- 6 Smith SC, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001;104:1577-1579.
- 7 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993, 362:801-9.
- 8 Falk E. Coronary thrombosis, pathogenesis and clinical manifestations. Am J Cardiol 1991, 68(Suppl B):28B-35.
- 9 Portal VL, Pellanda L, Duarte ER. Perfil inflamatório, metabólico e lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: relação com eventos intra e pós-hospitalares. Arq Bras Cardiol 2005, 2:84.
- 10 Lima VC. Síndromes isquêmicas agudas. Arq Bras Cardiol 1999, 72:109-23.

- 11 Rudel LI, Kesainiemi A. Low-density lipoprotein particle composition: What is the contribution to atherogenicity? *Curr Opin Lipidol* 2000, 11:227-8.
- 12 Willians KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998, 9:471-4.
- 13 Xu X-P, Meisel SR, Ong JM et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999, 99:993-8.
- 14 Pedersen T. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344: 1383-89.
- 15 Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Theroux P, Warnica JW, Arnold JM, Nash DT, Wun CC, Davis BR, Hawkins CM, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996, 335:1001-1009
- 16 Tonkin A, Simes RJ. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels-The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Eng J Med* 1998,5 (339):1349-1357.
- 17 Austin M, Hokanson J, Edwards K. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998, 81:7B-12B.
- 18 Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (A) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996, 77:1179-84.

- 19 Hokason J, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta analysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3:213-219.
- 20 Mackness MI, Durrington PN, Mackeness B. How high density lipoprotein protects against the effect of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11:383-8.
- 21 Ridker PM, Blake GJ. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002, 252 (4) 283-94.
- 22 Ridker, P.M. et al. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97:2007-2011, 1998.
- 23 Ridker, P.M. et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 336(14): 973-979, 1997
- 24 Verheggen PWHM, De Maat MPM, Cats VM et al. Inflammatory status a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999, 20:567-74.
- 25 Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-Reactive Protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a timi 11asubstudy. *Trombolysis in miocardion infarction. J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1460-5.

- 26 De Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JC, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, Hoek FJ, Sanders GT. Independent prognostic value of C-Reactive Protein and Troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999, 42:240-5.
- 27 Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, Randall A, Braunwald B. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996, 78:142-7.
- 28 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national [cholesterol education](#) program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 29 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT) *JAMA*. 1986;256:2823-2828.
- 30 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993, 16:2, 434-44.
- 31 Kjelsberg M. Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial (The multiple risk factor intervention trial research group). *University. Circulation* 1996, 94:946-951.

- 32 PCR Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004, 116 Suppl 6A:9S-16S (*Ital Heart J* 2005,6(4):315-22)
- 33 Coppola G, Rizzo M, Abrignani MG, Corrado E, Di Girolamo A, Braschi A, Braschi G, Novo S. Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study. *Italian Heart Journal* 2005; 6: 315-322
- 34 Groot PH, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Post-prandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 11 (1991) 653-662.
- 35 Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2002, 78(5), 484-90.
- 36 Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26(1):230-7.
- 37 Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999, 100(10):1134-46.
- 38 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. Joint stament from the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:2289-2304.
- 39 Rio Grande do Sul. Secretaria do Estado da Saúde – Estatísticas de saúde: mortalidade 1977. Porto Alegre. Disponível em: <http://www.saude.rs.gov.br/causas.doc>.

- 40 Abbot R, Donahue R, Kannel W, Wilson P. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women. *JAMA* 1998, 260:3456-60.
- 41 Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988, 9:256-64.
- 42 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999, 59
- 43 Gross, Jorge L., Silveiro, Sandra P, Joíza L et al. Diabetes Mellitus: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002, 46(1):16-26.
- 44 Schaan B, Harzheim E, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes e glicemia jejum alterada no Rio Grande do Sul. *Revista de Saúde Pública*, 2004, 38(4):529-36.
- 45 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progress of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). *N Engl J Med* 1993, 329:977-86.
- 46 UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998, 352:837-53.
- 47 Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005,22, 353:2643-53.

- 48 Beckman J, Creager M, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002,15, 287:2570-81
- 49 Sowers J, Epstein M, Frohlich E. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001, 37:1053-59
- 50 Adler A, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 36):Prospective observational study.*BMJ* 2000, 321:412-19
- 51 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713
- 52 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *The Lancet*. 2000;355:253-259.
- 53 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *The Lancet* 2002, 359:1004-1010.
- 54 UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;317:713-20.
- 55 Haffner SM, Lethto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without myocardium. *N Engl J Med* 1998, 339(4):229-234.

- 56 Jutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “Coronary Heart Disease equivalent” – an 18-year prospective population based study Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005, 28:2901-2907.
- 57 Huxley, Raquel; Barzi Federica; Woodward, Mark. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006, 332:73-78.
- 58 Marie A, Rosamond W, Girman C, Golden S, Schimdt M, East H, Ballantyne C, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005, 28:385-390.
- 59 Eberly L, Cohen J, Prineas R et al. Impact of incident diabetes nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality. *Diabetes Care* 2003, 8-854.
- 60 Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O’Leary DH, Genuth S. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003,5, 348(23):2294-303.
- 61 Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348:383-93.
- 62 Malmberg K., Norhammar A, Wedel H, Rydén, L. 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* 1999, 99:2626-2632.

- 63 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. 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* 2005, 26:650-661.
- 64 McCallum R, Fisher M. DIGAMI 2-disappointment but not despair. *Pract Diab Int* 21, (9):321-322
- 65 Tuomilehto J, Lindstrm J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne Parikka P, Keinanen-Kiukanniemi S, Laakso M, Lotheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. (Finnish Diabetes Prevention Study Group) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001, 344:1343-50.
- 66 DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999, 3534:617-21.
- 67 Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *The Lancet* 2002, 359:2140-2144.
- 68 Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: A Randomized controled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006,29(4):765-70.

- 69 Stern M, Fatchi P, Williams K, Haffner S. Predicting future cardiovascular disease. Do we need the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 2002, 25:1851-6.
- 70 Coutinho, M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. 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(2):233-240.
- 71 Gerstein, Hertzal, Annand, Sonia et al. The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in south Asian, Chinese and European individuals in Canada. *Diabetes Care* 2003, 1(26):144-149.
- 72 Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S. HOPE investigators. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005, 48(9):1749-55. Epub 2005, 30.
- 73 Khaw K, Wareham N, Bingham S, Luben R, Weich A, Day N. *Ann Intern Med* 2004, 141:413-420.
- 74 Meigs J, Nathan D, D'Agostino R, Wilson P. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. The Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002, 25:1845-1850.
- 75 Greet Van den Berghe MD, PhD. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 2(32):385-410.
- 76 Brown G, Dodek P. Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 2001, 29(9):1714-9.

- 77 Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Stress_hyperglycemia. Acessado por Patrícia Maciel em: 22 jan. 2006.
- 78 Cely, Cynthia M, Arora, Pratheep et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest Journal* 2004, 126:879-887.
- 79 Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1359-1367.
- 80 Van Den Berghe G, Wouters P, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003, 31(2):359-66.
- 81 Albrand B, Johannesson M, Sjöstrand B, Malmberg K, Rydén L. Cost-effectiveness of intensive insulin treatment after acute myocardial infarction in patients with diabetes. Results from the DIGAMI study. *Eur Heart J* 2000, 21:733-39.
- 82 Dellinger RP et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32(3):858-73.
- 83 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006, 2, 354(5):449-61.
- 84 Cruikshank N. Coronary thrombosis and myocardial infarction with glycosuria. *BMJ* 1931, 1:618-619.
- 85 Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 11, 293(6552):917-22.

- 86 Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1988, 11(4):351-8.
- 87 Abbate A, Biondi-Zoccai G. The difficult task of glycaemic control in diabetics with acute coronary syndromes: finding the way to normoglycaemia avoiding both hyper and hypoglycaemia. *Eur Heart J* 2005, 26:1245-1248.
- 88 Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet* 2000,4, 355:9206.
- 89 Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938, 89:75-84.
- 90 Gordon T, Castelli W, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High Density Lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Med* 1977, 62:707-14.
- 91 Genest J, Mcnamara JR, Ordovas JM et al. Lipoproteins in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19:792-802.
- 92 Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001, 88(Suppl):9n-13n
- 93 Tornvall P, Fredrik K, Proudler A et al. High-density lipoprotein and metabolic parameters. *Metabolism* 1996, 45(11):1375-82.
- 94 Marfella R, Siniscalchi M, Espósito K, Sellito A, De Fanis U, Romano C et al. *Diabetes Care* 2003,26(11):3129-35.
- 95 Timmer JR, Bilo HJ, Ottervanger JP, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, Zijlstra F. Dysglycemia in suspected acute coronary syndromes. *Eur J Inter Med* 2005, 16(1):29-33.

- 96 Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28 (5):1182-6.
- 97 Ramachandran A, Chamukuttan S, Immaneni S, Shanmugam M, Vishnu N, Viswanathan V, Tuomilehto J. High incidence of glucose intolerance in Asian-Indian subjects with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2005, 28:2492-6.
- 98 Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L, Silveira A, Norhammar A. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 2005, 48(11):2229-35. Epub 2005, 6.
- 99 Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(3):978-82.
- 100 Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Med* 1996, 13(1):80-3.
- 101 Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, Choi J, Kohli A, Marantz PR. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005, 13(5):223-30.
- 102 Wahab N, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in

- the trombolytic era? *The Journal of the American College of Cardiology* 2002, 10(40):1748-1754.
- 103 Foo K, Cooper J, Deamer A, Kight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timis D. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003, 89(5):512-516.
- 104 Rioufol G, Zeller M, Oudot A, L'Huillier I, Buffet P, Beer JC, Verges B, Wolf JE, Rochette L, Cottin Y. Predictive value of glycemia in acute coronary syndromes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004,97, spec. 3:47-50.
- 105 Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper-and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005, 26(13):1255-61.
- 106 Pinto DS et al. U-Shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46(1):178-180.
- 107 Kadri Z, Chaib A, Henegariu V, Bensouda C, Damy T, Danchin N. Admission and fasting blood glucose are important prognostic markers in acute coronary syndromes. *Cardiol Angeiol (Paris)* 2005, 54(4):168-71.
- 108 Petursson P, Herlitz J, Caidahl K et al. Admission Glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2006, Jul 17:[Epub ahead of print]
- 109 Portal VL, Pellanda L, Duarte ER. Perfil inflamatório, metabólico e lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: relação com eventos intra e pós-hospitalares. *Arq Bras Cardiol* 2005, 2:84.
- 110 Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999,144:285-301.

- 111 Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of the high density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2000,11:123-31.

Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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