



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Cardiologia



*Valor Prognóstico da Hiperglicemia na
Admissão Hospitalar de Síndromes
Coronárias Agudas*

Marina Miguel Vitorino

Trabalho realizado sob orientação de:
Prof^a Doutora Conceição Azevedo Coutinho

2015/2016

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa,

À Clínica Universitária de Cardiologia,

À minha orientadora, Prof^a Doutora Conceição Coutinho,

Aos meus Pais,

Ao Iúri,

A todos os meus amigos.

Resumo

A hiperglicemia é um achado frequente na admissão hospitalar de doentes com Síndromes Coronárias Agudas (SCA) independentemente do diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM). Vários estudos demonstraram haver uma relação estatisticamente significativa entre a presença de hiperglicemia e o pior prognóstico a curto e longo prazo nos doentes com SCA. Perante o reconhecimento desta relação, vários autores procuraram encontrar soluções terapêuticas que pudessem reverter o efeito da hiperglicemia e, assim, melhorar o prognóstico. A hiperglicemia tem consequências em vários processos celulares que podem justificar o pior prognóstico em doentes com SCA, nomeadamente nas vias da coagulação, no estado inflamatório e na função endotelial. No entanto, existem ainda algumas dúvidas quanto ao valor a partir do qual é considerado hiperglicemia na admissão hospitalar, o valor alvo da glicemia para o controlo metabólico e as medidas terapêuticas a serem implementadas.

Palavras-chave: Hiperglicemia, Síndromes Coronárias Agudas, Valor Prognóstico

Abstract

Hyperglycemia is a common finding in hospital admission of patients with Acute Coronary Syndromes (ACS) regardless of prior diagnosis of diabetes mellitus (DM). Several studies have demonstrated a statistically significant relationship between the presence of hyperglycemia and poor prognosis in the short and long term in patients with ACS. In view of the recognition of this relationship, several authors have tried to find therapeutic solutions that could reverse the effect of hyperglycemia and, thus, improve the prognosis. Hyperglycemia has effects on several cellular processes that can justify the worst prognosis in patients with ACS, particularly in the coagulation pathways in the inflammatory state and endothelial function. However, there are still some doubts as to the value from which is considered hyperglycemia on admission, the target value of blood glucose for metabolic control and therapeutic measures to be implemented.

Key-words: Hyperglycemia, Acute Coronary Syndromes, Prognostic Value

Lista de abreviaturas

AGEs: Produtos finais da glicosilação

DM: Diabetes Mellitus

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

FvW: Factor von Willebrand

GLUT-4: Transportadores de glicose dependentes de insulina

GLP-1: Péptido-1 semelhante ao glucagon

IL-18: Interleucina 18

MVO: Obstrução micro vascular

NO: Óxido nítrico

PCR: Proteína C reactiva

ROS: Espécies reactivas de oxigénio

SCA: Síndromes coronárias agudas

Lista de Figuras

- Figura 1: Relação entre os valores de glicemia na admissão hospitalar e as taxas de mortalidade aos 30 dias e ao 1 ano em doentes com e sem Diabetes Mellitus
- Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos

Índice

Agradecimentos	2
Resumo	3
Lista de abreviaturas	4
Lista de Figuras.....	5
Introdução	7
Relação entre Hiperglicemia e Mortalidade em SCA.....	8
Impacto da Terapêutica.....	13
Mecanismos Fisiopatológicos.....	15
Conclusão.....	19
Bibliografia	20

Introdução

A hiperglicemia é um achado frequente na admissão de doentes com síndromes coronárias agudas (SCA) independentemente do diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM). Pensa-se que poderá ter um valor preditivo da mortalidade destes doentes tanto a curto como a longo prazo. Parece estar, também, relacionada com a ocorrência de eventos cardiovasculares intra e extra hospitalares.[1]

No entanto, não existe consenso sobre o valor prognóstico da hiperglicemia, o valor a partir do qual se considera hiperglicemia, o valor alvo terapêutico da glicemia e quais os tratamentos mais adequados a serem implementados.[2]

Questiona-se também quais os mecanismos fisiopatológicos desta relação e se a hiperglicemia será um elemento causal de eventos posteriores ou se será um epifenómeno da lesão miocárdica.[3]

Esta revisão servirá o propósito de esclarecer a relação entre hiperglicemia e as SCA, com o intuito de aprofundar os mecanismos inerentes e as medidas que poderão ser tomadas no futuro.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) utilizando como termos de pesquisa “hyperglycemia”, “acute coronary syndormes”, “prognostic value” e “mortality”.

Foi feita restrição de idioma dando privilégio a artigos escritos em inglês. Em relação à data de publicação foram selecionados artigos publicados a partir do ano de 2000 até à data presente. Porém foram consultados alguns artigos com data anterior a 2000 considerados relevantes e que tiveram consequências posteriores no que concerne à investigação deste tema.

A pesquisa foi completada por consulta de documentos de entidades científicas como European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/>) e American Heart Association (<http://www.heart.org/HEARTORG/>).

Relação entre Hiperglicemia e Mortalidade em SCA

Vários estudos demonstraram que a elevação da glicemia durante as SCA era sugestivo de mau prognóstico, com aumento da mortalidade a curto e longo prazo e com a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos tais como insuficiência cardíaca, choque cardiogênico ou recorrência de enfarte.[4-10] Ainda que o valor a partir do qual se considera hiperglicemia seja variável nos vários estudos, é de notar a elevada prevalência deste achado com valores superiores a 50% nas SCA.[11]

Segundo a American Diabetes Association é considerado hiperglicemia um valor superior a 140mg/dL.[12] Porém, o valor de glicemia a partir do qual há uma relação prognóstica nas SCA varia nos vários estudos. Ishihara et al alertaram para esta diferença de valores considerados e concluíram que o valor prognóstico mais usado seria 180/200mg/dL.[3] Mais recentemente, Lipton et al relataram que o aumento da taxa de mortalidade era mais significativo quando considerado o valor de cerca de 160mg/dL.[6] No ensaio clínico HORIZONS-AMI Trial conduzido por Planer et al foram observados 3602 doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM) com o propósito de avaliar o prognóstico dos doentes com hiperglicemia na admissão hospitalar e qual o valor de glicemia preditivo de mortalidade. Os autores concluíram que o estado de hiperglicemia conduz a uma maior taxa de mortalidade por todas as causas aos 30 dias e aos 3 anos de *follow up*, apresentando valores de *hazard ratio* 3,53 com $p=0,0001$. Neste estudo a hiperglicemia esteve também associada a um maior número de complicações, nomeadamente, re-enfarte, hemorragia major e lesão renal aguda. Planer et al destacaram os valores *cut off* de glicemia a serem considerados na admissão hospitalar: 169mg/dL para todos os doentes, 149mg/dL para doentes sem diagnóstico de DM e 231mg/dL para doentes com diagnóstico prévio de DM. [13]

Capes et al realizaram uma das primeiras meta análises e revisões sistemáticas. Incluíram 15 estudos e analisaram a mortalidade e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em doentes com EAM que apresentavam hiperglicemia na admissão hospitalar. A análise foi feita para dois grupos de doentes, diabéticos e não diabéticos. Os valores de glicemia considerados nos vários estudos foram distintos, mas houve uma incidência de hiperglicemia na admissão hospitalar de 3 a 71% no grupo sem DM e de 46 a 84% no

grupo com DM. Os autores relataram que o risco relativo de morte intra hospitalar é de 3,9 nos doentes sem diagnóstico de DM e 1,7 naqueles com DM. No entanto, estes valores não foram considerados estatisticamente significativos ($p < 0,1$). O mesmo aconteceu com a associação de hiperglicemia e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e choque cardiogénico.[2]

Kosiborod et al, através de um ensaio clínico, avaliaram 141 680 doentes admitidos com EAM. Categorizaram os doentes pelo valor de glicemia na admissão (menor ou igual a 110mg/dL, 110 a 140mg/dL, 140 a 170mg/dL, 170 a 240mg/dL e superior a 240mg/dL). Após análise de multivariáveis concluíram que o risco de mortalidade em 30 dias para os doentes sem diagnóstico de DM foi de 1,17, para glicemias entre 110 e 140mg/dL e de 1,87 para glicemias superiores a 240mg/dL. Em doentes com diagnóstico de DM o risco de mortalidade foi apenas significativo para valores superiores a 240mg/dL. Assim, com um valor estatisticamente significativo ($p < 0,001$) os autores afirmaram que o risco de mortalidade, associado a hiperglicemia na admissão, é superior nos doentes sem diagnóstico prévio de DM (figura 1). Neste estudo o valor alvo de glicemia é de 110mg/dL, mas é salientada a importância de mais estudos para clarificar este valor.[5]

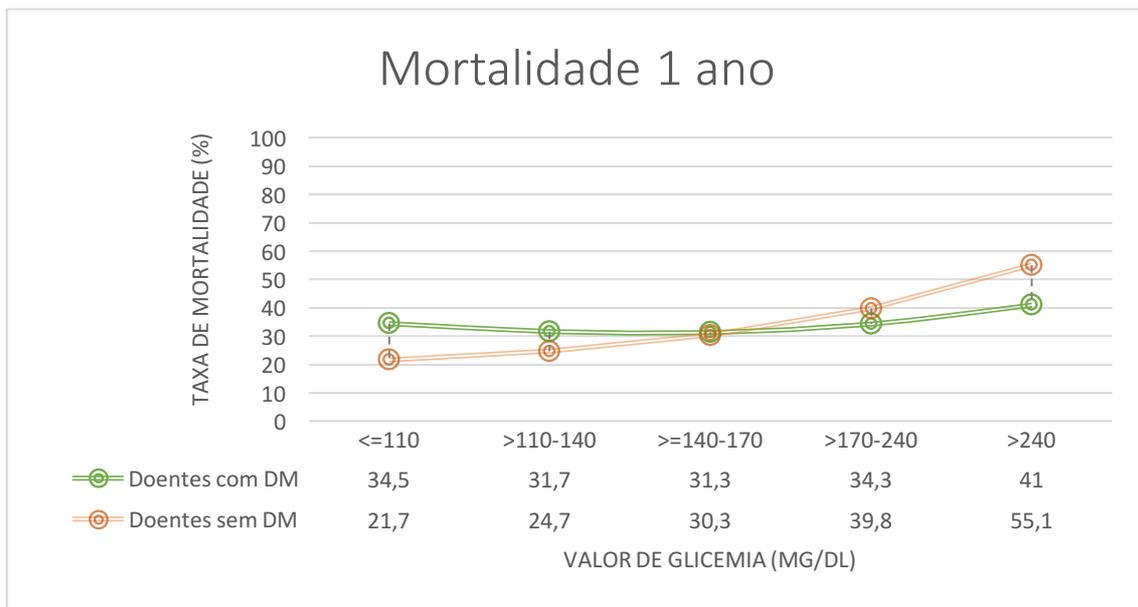
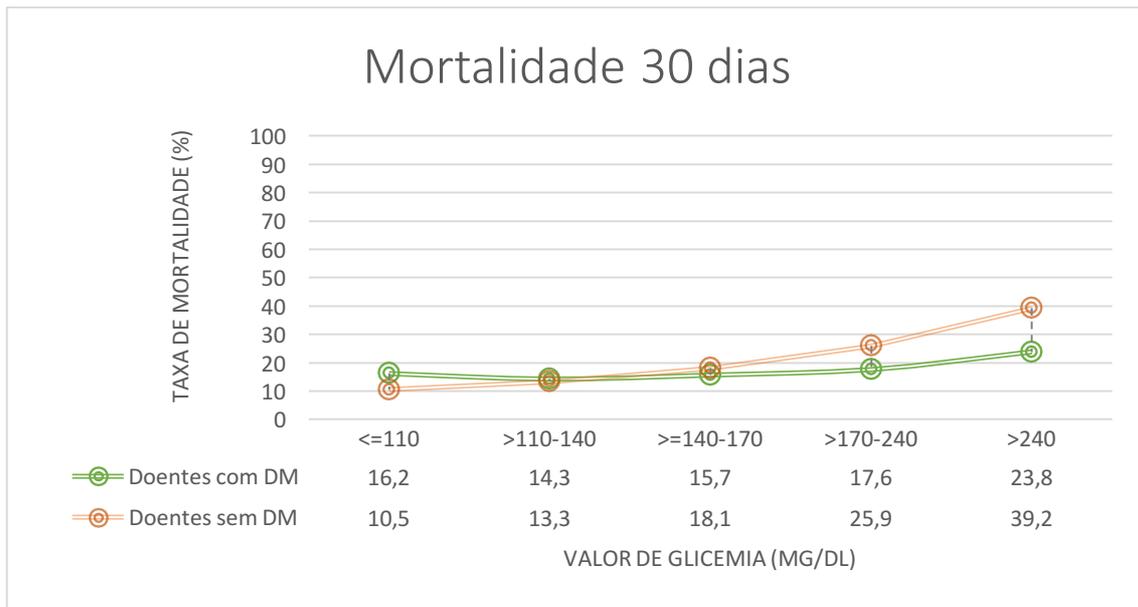


Figura 1: Relação entre os valores de glicemia na admissão hospitalar e as taxas de mortalidade aos 30 dias e a 1 ano em doentes com e sem DM (adaptado de Kosiborod et al com permissão)

Na meta análise e revisão sistemática realizada por Angeli et al, em 2010, foram usados 24 estudos observacionais e foi avaliado o valor prognóstico da hiperglicemia no desenrolar de SCA. Os autores concluíram que a hiperglicemia à data da admissão hospitalar aumenta a mortalidade intra-hospitalar (*odds ratio* 3,62, $p < 0,0001$), aos 30 dias (*odds ratio* 4,81, $p < 0,0001$) e a longo prazo (*odds ratio* 2,02, $p < 0,0001$) tanto nos doentes com ou sem diagnóstico prévio de DM. No entanto, os resultados relativos à mortalidade intra hospitalar não mostraram heterogeneidade suficiente para uma conclusão

significativa. Este estudo alerta para a necessidade de uma maior pesquisa no sentido de definir o valor discriminativo de glicemia associado ao aumento da mortalidade de forma a serem implementadas as medidas terapêuticas adequadas na admissão das SCA.[14]

Seferovic et al, num artigo de revisão, estudaram a relação da hiperglicemia e a incidência de insuficiência cardíaca. Uma vez que uma das causas mais frequentes de insuficiência cardíaca são as SCA, a variação da glicemia durante este teria implicações clínicas importantes. Este estudo realça o valor prognóstico da hiperglicemia no desenvolvimento de insuficiência cardíaca e choque cardiogénico como complicações de SCA, independentemente do diagnóstico prévio de DM.[15]

Lipton et al num estudo observacional que incluiu 1713 doentes internados numa unidade de cuidados intensivos cardíacos, com diversas patologias cardíacas, avaliaram o valor preditivo dos valores de hiperglicemia, registados quer na admissão hospitalar quer durante o internamento, com a mortalidade por todas as causas. Concluíram que ambos os valores avaliados são preditores da mortalidade, uma vez que o aumento de 1mmol/L (18mg/dL) no valor de glicemia na admissão (acima de 9mmol/L ou 162mg/dL) corresponde a um *hazard ratio* de 1,1 e o mesmo acréscimo no valor de glicemia do internamento (acima de 8mmol/L ou 144mg/dL) corresponde a um *hazard ratio* de 1,22. [6]

Neste sentido, também outros estudos tentaram esclarecer a diferença, no que respeita a valor prognóstico, entre valor da glicemia na admissão hospitalar, glicemia média durante o internamento hospitalar ou glicemia em jejum no primeiro dia de internamento. Ainda que não haja consenso em relação a esta matéria, alguns estudos apontam para um melhor resultado com o valor de glicemia em jejum. Nomeadamente o ensaio clínico desenvolvido por Vivas et al que comparou o valor prognóstico da glicemia na admissão hospitalar e da glicemia em jejum do primeiro dia de internamento. Neste estudo o valor da glicemia na admissão não se mostrou preditivo do prognóstico, ao contrário do valor da glicemia em jejum que está associado com aumento da mortalidade, com *odds ratio* de 5,26 para glicemias entre 126 e 200mg/dL e de 6,6 para glicemias superiores a 200mg/dL. Schiele et al, num ensaio clínico em 2006, avaliaram o valor preditivo da glicemia em jejum na mortalidade dos doentes com EAM. Estes autores concluíram, após análise de multivariáveis, que este parâmetro tem valor preditivo independente na mortalidade contando com *odds ratio* de 3,0 em relação aos doentes sem hiperglicemia. Não obstante, De Caterina et al, num artigo de revisão sobre a importância

do controlo metabólico em SCA, reconheceram que tanto a glicemia na admissão como a glicemia em jejum têm uma forte relação com o prognóstico das SCA. No entanto, reconhecem a lacuna de informação quanto ao rigor do controlo metabólico nas SCA, havendo a necessidade de mais estudos.[\[16-18\]](#)

Impacto da Terapêutica

Dado o reconhecimento da importância da hiperglicemia em SCA, vários ensaios clínicos tentaram identificar terapêuticas eficazes que reduzam os efeitos da hiperglicemia.

Malmberg et al realizaram os estudos DIGAMI 1 (*Randomized Trial of Insulin-Glucose Infusion Followed by Subcutaneous Insulin Treatment in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction*) e 2 (*Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction*), dois dos ensaios clínicos mais importantes na pesquisa de terapêuticas para o controle metabólico em SCA. Avaliaram a influência do tratamento com insulina na mortalidade em doentes diabéticos com EAM. O primeiro estudo (DIGAMI I), com 620 doentes, demonstrou uma melhoria do prognóstico a longo prazo, apresentando uma redução da mortalidade de 29% em relação aos doentes do grupo de controlo, com $p=0,027$. O segundo estudo (DIGAMI II), com 1253 doentes, agrupou-os em três grupos: grupo com terapêutica de insulina durante e após o internamento (grupo 1), um grupo com terapêutica de insulina apenas no internamento (grupo 2) e um grupo de controlo (grupo 3). Concluíram que a mortalidade era semelhante nos três grupos, apresentando um valor de *hazard ratio* de 1,03 entre os grupos 1 e 2, e um valor de 1,23 entre os grupos 2 e 3.[\[19, 20\]](#)

Mehta et al, em 2005, no ensaio clínico CREATE-ECLA (*Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*), avaliaram as taxas de mortalidade e a frequência de eventos cardiovasculares em doentes com EAM após tratamento com insulina, glicose e potássio. Foram incluídos 20201 doentes, sendo distribuídos pelo grupo de controlo e o grupo terapêutico. Porém, o tratamento proposto veio a demonstrar efeitos neutros na redução da mortalidade (*odds ratio* 1,03, $p=0,45$), paragem cardíaca (*odds ratio* 0,93, $p=0,51$), choque cardiogénico (*odds ratio* 1,05, $p=0,38$) e re-enfarte (*odds ratio* 0,98, $p=0,81$).[\[21\]](#)

Cheung et al, no ensaio clínico HI-5 (*The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction*), testaram a hipótese de usar insulina e dextrose para o controlo metabólico em doentes com EAM com diabetes ou com glicemia na admissão hospitalar superior a 126mg/dL. Foram avaliados 240 doentes nesta situação. As variáveis analisadas, mortalidade intra-hospitalar, aos 3 meses e aos 6 meses, não apresentaram

valores estatisticamente significativos entre o grupo de controlo e o grupo de teste. No entanto, com o tratamento testado obteve-se menor incidência de insuficiência cardíaca ($p=0,04$) e de re-enfarte ($p=0,05$).[22]

Mais recentemente, vários estudos têm testado a hipótese do exenatide, um agonista do recetor do peptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), ser uma das soluções terapêuticas. Lonborg et al desenvolveram três dos estudos relacionados com esta nova aposta terapêutica. Em 2012, estes autores realizaram um ensaio clínico que englobou 387 doentes com EAM, aleatorizados para um grupo de controlo e outro de teste. Foi demonstrado que nos doentes que tiveram um atraso de sistema (*system delay*) inferior ou igual a 132 minutos, o exenatide conseguiu diminuir em 30% o tamanho da área de enfarte ($p=0,015$). No mesmo ano, os mesmos autores investigaram o potencial efeito cardioprotector do exenatide em doentes com EAM. Avaliaram a sobrevivência miocárdica em dois grupos de doentes, com placebo e com exenatide. O índice de sobrevivência de células miocárdicas foi superior nos doentes tratados com exenatide ($p=0,003$), tendo estes doentes também enfartes de menor tamanho final em relação aos doentes com placebo ($p=0,011$). Neste estudo não foram detectados efeitos adversos com o tratamento. Em 2014, Lonborg et al, num ensaio clínico com 210 doentes com EAM, tentaram esclarecer se o efeito cardioprotector do exenatide seria influenciado pelo estado de hiperglicemia. O aumento da sobrevivência miocárdica foi visível nos doentes tratados com exenatide em relação aos que receberam placebo e esse aumento esteve presente tanto nos doentes com normoglicemia como em hiperglicemia ($p=0,71$). Concluíram, assim, que o efeito deste fármaco não é influenciado pelos níveis de glicemia.[23-25]

Ainda que a estratégia terapêutica mais adequada não esteja estabelecida, é de salientar a relevância de se conseguir um bom controlo metabólico nos doentes com SCA. Nas Guidelines da *European Society of Cardiology* alertam para a importância do tratamento da hiperglicemia na fase aguda do enfarte. É recomendado um controlo metabólico, com ou sem infusão de insulina, que visa concentrações de glicose inferiores ou iguais a 200mg/dL.[26]

Mecanismos Fisiopatológicos

Na tentativa de esclarecer de que forma a hiperglicemia influencia o prognóstico de SCA tentou-se averiguar quais os mecanismos fisiopatológicos que estariam envolvidos. As alterações fisiológicas exercidas pela hiperglicemia associam-se a um pior prognóstico de SCA uma vez que têm implicações nas vias da coagulação, no estado inflamatório e na função endotelial o que predispõe a menor sobrevivência das células miocárdicas.[27-29]

Alterações inflamatórias: Vários estudos demonstraram a relação da hiperglicemia com o aumento de produção de citocinas e ativação de células inflamatórias. [17, 30-32] No estudo de Marfella et al, que contou com a avaliação de 108 doentes com EAM, os autores relataram um aumento dos níveis de IL-18 e PCR nos doentes que apresentavam hiperglicemia na admissão hospitalar em relação aos doentes normoglicémicos ($p < 0,005$). Também neste estudo a activação linfocitária mostrou-se alterada nos doentes com hiperglicemia, havendo um maior recrutamento de células CD16 e CD56 (células *natural killer*) e células CD4 e CD8 ($p < 0,01$). As células CD 152, reguladoras negativas das células T, apresentam uma expressão mais baixa nos doentes hiperglicémicos ($p < 0,001$). [30] Ray et al, num estudo retrospectivo, analisaram 929 doentes com angina instável ou EAM sem supradesnivelamento de ST. Consideraram como marcadores inflamatórios PCR, factor von Willebrand (FvW) e proteína quimiotáctica de monócitos-1 (MCP-1). Nos doentes com PCR superior ou igual a 8,1mg/L, um acréscimo de 1mmol/L (18mg/dL) acarreta um maior risco de morte ou EAM ($p = 0,01$). A mesma relação foi encontrada para os valores de FvW e MCP-1 mas após análise não demonstraram valores estatisticamente significativos ($p = 0,62$ e $p = 0,46$). Neste estudo, os autores apresentaram como explicação a maior ligação de células inflamatórias ao endotélio o que resulta numa maior produção de citocinas inflamatórias pelos monócitos.[31]

Alterações da coagulação: A hiperglicemia predispõe a um estado pró coagulante caracterizado pelo aumento do inibidor da ativação do plasminogénio, diminuição do ativador de plasminogénio, aumento de fatores de coagulação como VII, XII e fibrinogénio e aumento da função plaquetária.[28, 29, 33] Deedwania et al, na elaboração

de um consenso científico sobre o impacto da hiperglicemia na mortalidade de SCA, relatam a existência de um estado pró-trombótico nos doentes com hiperglicemia na admissão hospitalar. Para este estado contribui a diminuição da actividade do activador de plasminogénio, aumento do inibidor de plasminogénio, aumento da agregação plaquetária, aumento da actividade do tromboxano A2 e do factor von Willebrand, diminuição do tempo de semi-vida do fibrinogénio e aumento do fibrinopéptido A, fragmentos de pro-trombina e de factor VII. [29] Também Worthley et al, num ensaio clínico com 76 doentes, avaliaram os efeitos prejudiciais de hiperglicemia nos doentes diabéticos com SCA. Os autores constataram haver uma relação inversa entre a glicemia de admissão hospitalar e a resposta plaquetária ao óxido nítrico ($p=0,007$) e os níveis de inibidores da sintetase de óxido nítrico ($p=0,045$). Por outro lado, foi descrita uma correlação positiva entre a glicemia de admissão e os níveis de radicais livres de oxigénio ($p<0,001$). [33] Nas Guidelines da *European Society of Cardiology*, atribuem à hiperglicemia a alteração da homeostase do cálcio nas plaquetas que conduz a uma modificação do citoesqueleto plaquetário e aumento da secreção de factores pró-coagulantes. [28]

Alterações do fluxo sanguíneo: O estado de hiperglicemia em SCA está associado a alterações do fluxo sanguíneo coronário que vão ter implicações na sobrevivência miocárdica pós-enfarte. Ichiki et al, num ensaio clínico com doentes não diabéticos com manifestações de doença coronária, relacionaram a resistência vascular com a hiperglicemia na admissão hospitalar. Os autores descreveram uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre a glicemia em jejum e a resistência vascular coronária ($p<0,02$). Concluíram, também, que há uma diminuição do fluxo sanguíneo nos doentes com hiperglicemia devido à atenuação da activação dos canais potássio-ATP mitocondriais e por formação de trombos plaquetares. [34] A baixa actividade dos canais potássio-ATP têm consequências no efeito de pré-condicionamento isquémico. Este é um efeito cardioprotector desenvolvido pelas células miocárdicas para minimizar os efeitos nefastos da isquemia, associando-se a menor tamanho de enfarte, melhor recuperação da função ventricular e maior sobrevivência pós-enfarte. Assim, nos doentes com hiperglicemia existe uma atenuação do efeito de pré-condicionamento isquémico e, conseqüentemente pior prognóstico. [35, 36] Associado ao prognóstico desfavorável nos doentes com SCA está o fenómeno de *no reflow* após terapêutica de reperfusão. Ishihara et al, num ensaio clínico com 1253 doentes com EAM, concluíram que a hiperglicemia

está associada a uma maior incidência de *no reflow* $p < 0,001$. [35] Também Ceriello et al e Deedwania et al, nos artigos já referidos, assumiram o fenómeno de *no reflow* como uma das causas para o pior prognóstico nos doentes com EAM e hiperglicemia. [27, 29] A obstrução microvascular (MVO), segundo Jensen et al, é um dos mecanismos associados à hiperglicemia nos doentes com EAM. Os autores relataram que nos doentes com hiperglicemia há um aumento da ocorrência de MVO ($p < 0,001$), sendo a hiperglicemia um factor preditivo da presença e da extensão da MVO. [37]

Alterações lipídicas e endoteliais: A resistência à insulina, causada pelo estado de hiperglicemia, vai aumentar a lipólise hepática e, conseqüentemente, os níveis de ácidos gordos circulantes. O tecido adiposo liberta ácidos gordos e citocinas que induzem a produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) que originam uma regulação negativa dos transportadores de glicose dependentes de insulina (GLUT-4). Assim, o uso de ácidos gordos como fonte principal de energia celular ultrapassa o uso de glicose. Os ácidos gordos vão, também, induzir a fosforilação da sintetase de NO, resultando na diminuição dos níveis de NO e conseqüentemente da vasodilatação. A glicose ao interagir com o colagénio vai potenciar a formação de produtos finais da glicosilação (AGEs) que têm um papel prejudicial nas células endoteliais e inflamatórias como a produção de citocinas inflamatórias e pró-coagulantes. [28, 31]

Na figura 2 estão ilustrados os diferentes mecanismos, anteriormente referidos, pelos quais a hiperglicemia conduz a um pior prognóstico em SCA. É de salientar a inter-relação existente entre estes vários mecanismos.

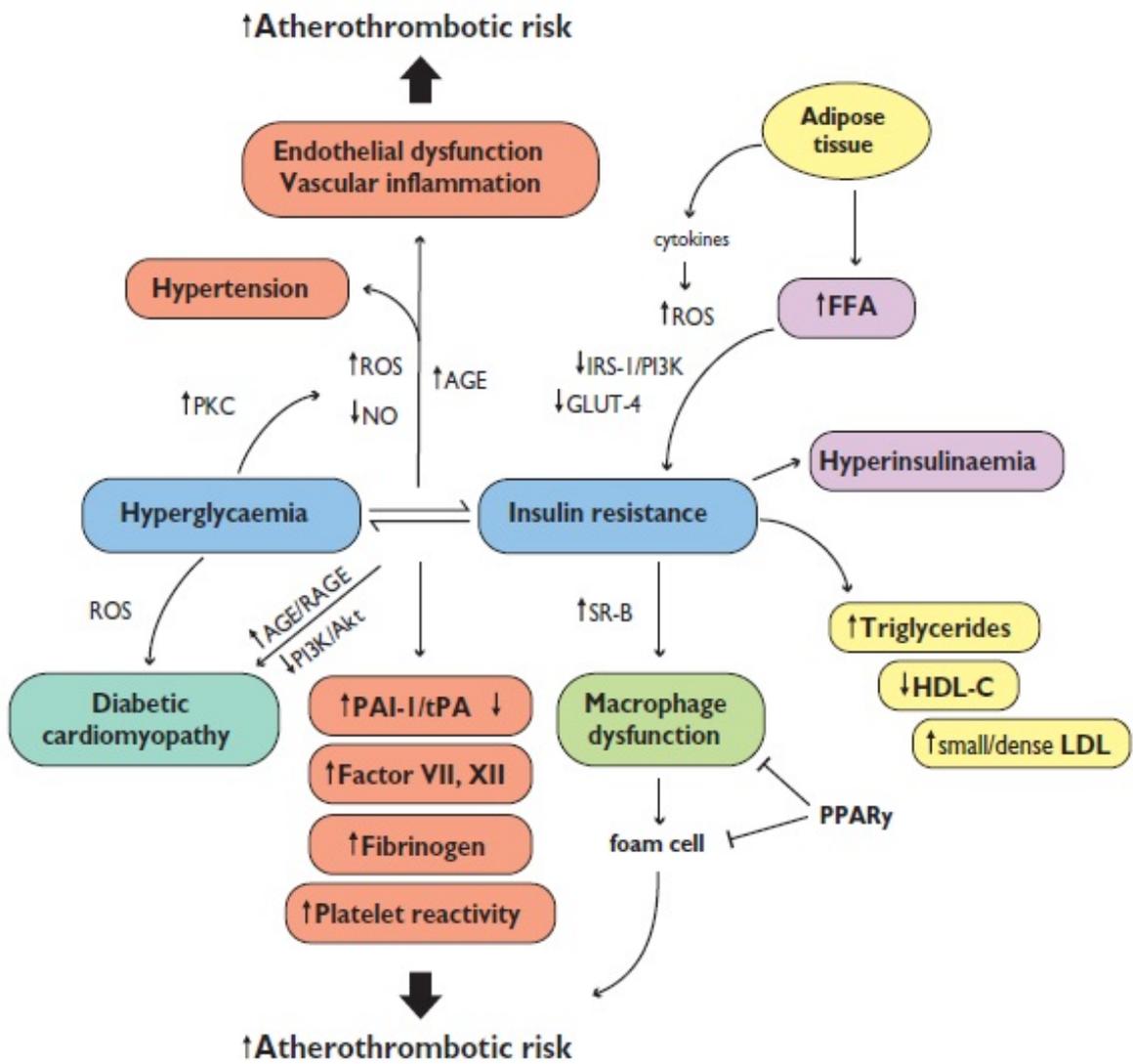


Figura 2: Mecanismos Fisiopatológicos (adaptado com permissão de ESC Guidelines)

Conclusão

A hiperglicemia é um achado nas SCA e um importante marcador de prognóstico. São vários os estudos que demonstraram uma relação directa entre a hiperglicemia na admissão hospitalar e o prognóstico adverso destes eventos. Assim, na evolução clínica destes doentes foi demonstrado haver taxas de mortalidade intra e extra hospitalares mais elevadas e um maior número de complicações como diminuição da função ventricular, insuficiência cardíaca e choque cardiogénico. No entanto, há estudos que afirmam não ter encontrado uma relação estatisticamente significativa entre a hiperglicemia e o prognóstico nestes doentes.

É de salientar que as recomendações actuais na abordagem de doentes com SCA incluem a avaliação dos níveis de glicemia e o seu controlo.

Existem alguns tópicos a esclarecer futuramente tais como: o valor a partir do qual é considerada hiperglicemia à data da admissão hospitalar, o valor alvo para o controlo metabólico, momento em que existe maior necessidade de controlo de glicemias, os parâmetros a ser avaliados (glicemia na admissão ou glicemia em jejum) e finalmente as estratégias terapêuticas a serem implementadas para atingir os melhores resultados de controlo metabólico, de taxas de mortalidade e complicações.

Bibliografia

1. Bartnik, M., et al., *The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart.* Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1880-90.
2. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.* The Lancet, 2000. **355**(9206): p. 773-778.
3. Ishihara, M., *Acute Hyperglycemia in Patients With Acute Myocardial Infarction.* Circulation Journal, 2012. **76**(3): p. 563-571.
4. Foo, K., et al., *A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes.* Heart, 2003. **89**(5): p. 512-516.
5. Kosiborod, M., et al., *Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes.* Circulation, 2005. **111**(23): p. 3078-86.
6. Lipton, J.A., et al., *Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit.* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013. **2**(4): p. 306-13.
7. Iwakura, K., et al., *Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction.* Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(1): p. 1-7.
8. Sala, J., et al., *Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission.* Journal of Epidemiology and Community Health, 2002. **56**(9): p. 707-712.
9. Hadjadj, S., et al., *Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction.* Diabetic Medicine, 2004. **21**(4): p. 305-310.
10. Stranders, I., et al., *ADmission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus.* Archives of Internal Medicine, 2004. **164**(9): p. 982-988.
11. Jaskiewicz, F., et al., *Admission hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock.* Cardiol J, 2015. **22**(3): p. 290-5.

12. Eitel, I., et al., *Prognostic impact of hyperglycemia in nondiabetic and diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: insights from contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(6): p. 708-18.
13. Planer, D., et al., *Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI trial*. *Int J Cardiol*, 2013. **167**(6): p. 2572-9.
14. Angeli, F., et al., *New-Onset Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Overview and Meta-Analysis*. *Current Diabetes Reviews*, 2010. **6**(2): p. 102-110.
15. Seferovic, J.P., et al., *The role of glycemia in acute heart failure patients*. *Clin Chem Lab Med*, 2014. **52**(10): p. 1437-46.
16. Vivas, D., et al., *Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome*. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2008. **61**(5): p. 458-464.
17. De Caterina, R., et al., *Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(13): p. 1557-64.
18. Schiele, F., et al., *Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction*. *Diabetic Medicine*, 2006. **23**(12): p. 1370-1376.
19. Malmberg, K., et al., *Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. **26**(1): p. 57-65.
20. Malmberg, 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*. *European Heart Journal*, 2005. **26**(7): p. 650-661.
21. Mehta, S.R., et al., *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial*. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2005. **293**(4): p. 437-446.
22. Cheung, N.W., V.W. Wong, and M. McLean, *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): p. 765-770.
23. Lønborg, J., et al., *Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(2): p. 288-95.
 24. Lønborg, J., et al., *Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. European Heart Journal, 2012. **33**(12): p. 1491-1499.
 25. Lønborg, J., et al., *Impact of acute hyperglycemia on myocardial infarct size, area at risk, and salvage in patients with STEMI and the association with exenatide treatment: results from a randomized study*. Diabetes, 2014. **63**(7): p. 2474-85.
 26. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), 2012.
 27. Ceriello, A., *Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction*. Eur Heart J, 2005. **26**(4): p. 328-31.
 28. Authors/Task Force, M., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2013. **34**(39): p. 3035-87.
 29. Deedwania, P., et al., *Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. Circulation, 2008. **117**(12): p. 1610-9.
 30. Marfella, R., et al., *Effects of Stress Hyperglycemia on Acute Myocardial Infarction Role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome*. Diabetes care, 2003. **26**(11): p. 3129-3135.
 31. Ray, K.K., et al., *Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18*. Eur Heart J, 2007. **28**(7): p. 806-13.

32. Terlecki, M., et al., *Acute hyperglycaemia and inflammation in patients with ST segment elevation myocardial infarction*. *Kardiol Pol*, 2013. **71**(3): p. 260-7.
33. Worthley, M.I., et al., *The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(3): p. 304-10.
34. Ichiki, H., et al., *Relationship between hyperglycemia and coronary vascular resistance in non-diabetic patients*. *Int J Cardiol*, 2010. **141**(1): p. 44-8.
35. Ishihara, M., et al., *Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era*. *Am Heart J*, 2005. **150**(4): p. 814-20.
36. Ishihara, M., et al., *Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction*. *The American Journal of Cardiology*, 2003. **92**(3): p. 288-291.
37. Jensen, C.J., et al., *Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI*. *Clin Res Cardiol*, 2011. **100**(8): p. 649-59.