

# Controlo da hiperglicemia na síndrome coronária aguda

## *Hyperglycemia management in the acute coronary syndrome*

Nelson Pedro, Ávila Costa, J.J. Moura, Mário Freitas, Luís Providência

### Resumo

Além da evidente associação entre a diabetes e resistência à insulina e a doença coronária, a constatação da presença frequente de hiperglicémia na Síndrome Coronária Aguda e a noção da sua relação com evolução desfavorável, permitem uma abordagem a esta temática na tentativa de melhorar a actuação nesta patologia.

Nos últimos anos, vários estudos permitiram estabelecer com segurança, a relação entre hiperglicémia e evolução desfavorável no SCA, bem como o efeito benéfico do controlo terapêutico adequado.

Recentemente a *American Heart Association* publicou uma norma científica sobre este tema.

Os autores pretendem, com este artigo de revisão, sugerir uma actuação adequada para controlo da hiperglicémia no doente com

Síndrome Coronária Aguda.

Palavra chave: hiperglicémia, síndrome coronária aguda.

### Abstract

*Beyond the strong association between diabetes and coronary disease, there is a growing evidence that hyperglycaemia is responsible for adverse outcomes in the Acute Coronary Syndrome.*

*The better we understand the mechanisms behind this, the better we can treat these patients.*

*Recently, the American Heart Association published a scientific statement about this problem.*

*The authors suggest a possible intervention in hyperglycaemia in the patient with Acute Coronary Syndrome.*

*Key words: hyperglycaemia, acute coronary syndrome.*

### INTRODUÇÃO

A presença de elevados níveis de glicémia, Diabetes Mellitus ou ambos, contribuem para mais de três milhões de mortes por patologia cardiovascular por ano.

Com o aumento da incidência da obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica, estima-se que a prevalência de diabetes duplique para o ano 2030. Esta “epidemia diabética” será, obviamente, responsável pelo aumento da patologia cardiovascular atribuída à diabetes.<sup>1</sup>

O primeiro passo, para uma adequada abordagem a esta patologia, será o estabelecimento, correcto e atempado, do diagnóstico de Diabetes Mellitus, baseado em critérios de diagnóstico de referência, que permitirá definir a necessidade de actuação na vigência de hiperglicémia (*Quadro I*).

A doença arterial coronária é a causa principal da morbidade e mortalidade nos doentes com Diabetes Mellitus. Estes doentes possuem maior risco de enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, apresentando um risco mais elevado, em relação aos não diabéticos, de morrer após uma síndrome coronária aguda. Estas diferenças, podem estar relacionadas com a gravidade e extensão da doença coronária nos diabéticos, bem como à remodelação ventricular esquerda e presença de disritmias ventriculares significativas.<sup>2</sup>

O objectivo deste trabalho, consiste em fornecer noções básicas na abordagem da hiperglicémia no doente com Síndrome Coronária Aguda, recorrendo aos conhecimentos mais actualizados nesta área. Será feita particular referência aos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos e sugere-se a actuação mais adequada, de acordo com as normas vigentes.

### O problema da hiperglicémia na Síndrome Coronária Aguda

A denominação síndrome coronária aguda (SCA) inclui a angina instável, enfarte agudo do miocárdio sem elevação ST e enfarte agudo do miocárdio com

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Recebido para publicação a 13.05.08  
Aceite para publicação a 01.12.09

## QUADRO I

## Critérios de diagnóstico de Diabetes Mellitus (A.D.A. 2007)

Interpretação clínica da glicémia plasmática	
Glicémia, mg/dL	Interpretação clínica
Jejum	
< 100	Normal
100-125	Anomalia da glicémia em jejum/pré diabetes
≥ 126	Diabetes Mellitus
Teste de tolerância à glucose ( 2 horas após 75 g de glucose oral)	
< 140	Normal
140-199	Tolerância diminuída à glucose/ pré diabetes
≥ 200	Diabetes Mellitus
Critério de diagnóstico para Diabetes Mellitus <sup>a</sup>	
Sintomas da diabetes (poliúria, polidipsia, perda de peso não explicada, + glicémia plasmática ocasional > 200mg/dL	
ou	
Glicémia em jejum > 126 mg/dL	
ou	
Glicémia ≥ 200 mg/dL 2 horas após teste tolerância à glucose com 75 g de glucose oral	
a) Um destes três critérios é suficiente para estabelecer o diagnóstico de Diabetes Mellitus. Estes parâmetros devem ser confirmados pela repetição do teste em dia subsequente, na ausência de hiperglicémia inequívoca.	

elevação ST.

A evolução da terapêutica e a assistência precoce diminuíram significativamente a mortalidade nestes doentes, permitindo definir objectivos de estabilização da função cardíaca residual e da melhor qualidade de vida possível.

À medida que se foram conseguindo estabilizar valores de mortalidade e de morbilidade no doente com SCA, procuraram-se definir factores preditores de prognóstico que pudessem ser controlados de forma a influenciar positivamente a evolução do doente.

A associação entre hiperglicémia/diabetes e doença cardiovascular, bem como a crescente evidência da relação de descontrolo glicémico no SCA e morbilidade significativa, desencadeou uma intensa investigação nesta área.

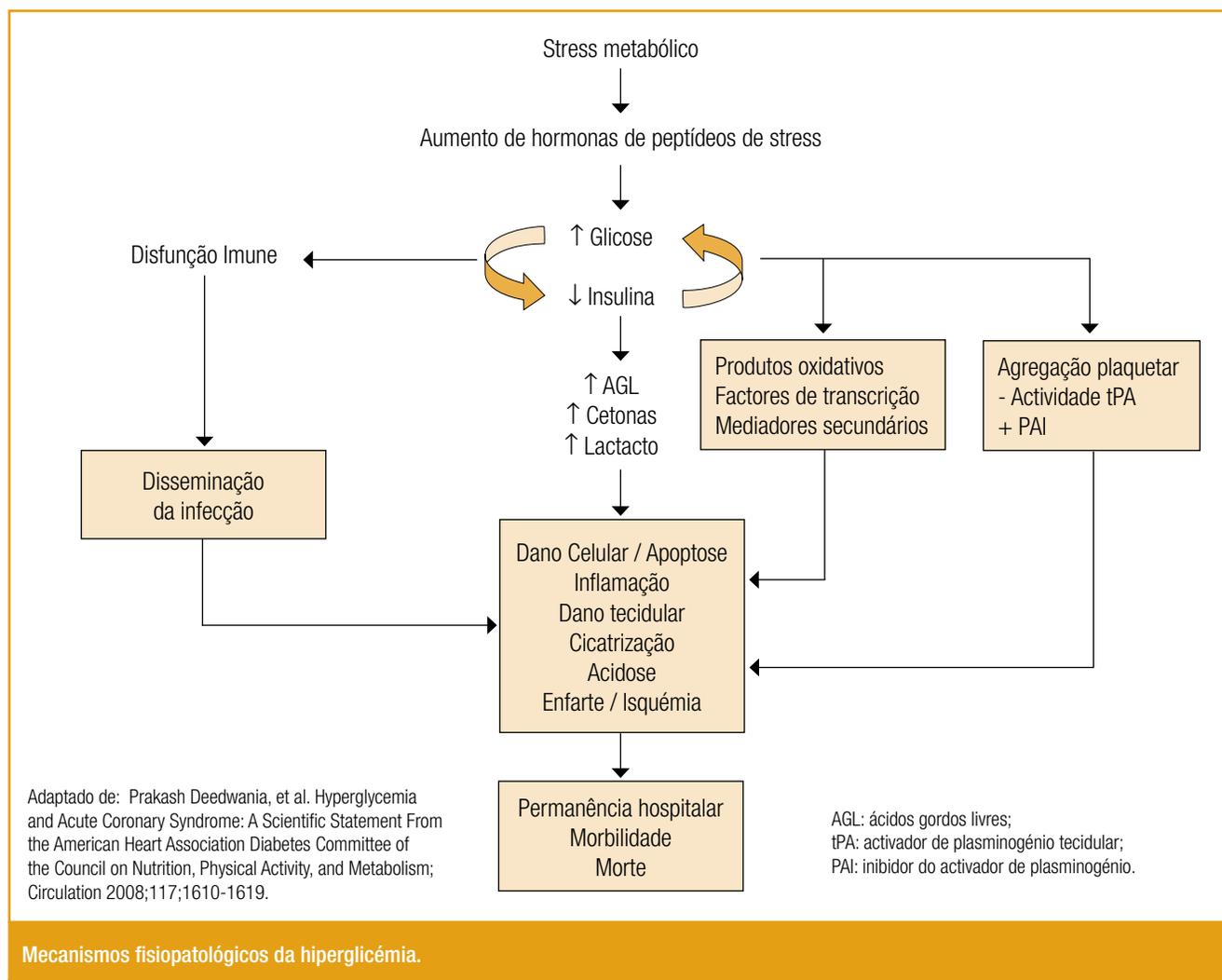
Vários estudos demonstraram que a presença de hiperglicémia, na admissão de doentes com Síndrome Coronária Aguda é comum. Demonstrou-se ainda, que a hiperglicémia, nestes doentes, é um forte preditor de mortalidade e do aumento do risco de com-

plicações hospitalares, quer em doentes diabéticos, quer em não diabéticos.<sup>3</sup> No entanto, permanecem muitas lacunas no conhecimento dos mecanismos envolvidos na associação entre os níveis elevados de glicémia e a evolução desfavorável nos doentes com síndrome coronário agudo.

Algumas questões são de particular interesse na abordagem desta temática, por exemplo: não existe um consenso actual, acerca dos valores de glicémia considerados anormais na admissão destes doentes e de qual será o melhor método para medição e monitorização dos valores de glicémia. Além disso, não se encontra totalmente definido o processo fisiopatológico envolvido na associação desfavorável entre a hiperglicémia e a evolução do doente com SCA.<sup>3</sup>

### Hiperglicémia: marcador de elevado risco ou mediador de efeitos adversos?

Vários estudos fisiológicos, demonstraram que a hiperglicémia pode ter um efeito deletério directo no miocárdio, através de uma variedade de mecanismos;



Mecanismos fisiopatológicos da hiperglicémia.

FIG. 1

alguns destes estudos, revelaram uma diminuição da circulação colateral e aumento do enfarte na presença de hiperglicémia severa.<sup>4,5</sup>

Em doentes diabéticos, a hiperglicémia pós-prandial está associada a defeitos de perfusão miocárdica, devido à disfunção microvascular, condição que melhora com o controlo glicémico.<sup>6,7</sup>

Demonstrou-se ainda, que níveis elevados de glicose, estão associados a um estado pró-trombótico, bem como a elevação de marcadores de inflamação vascular e a aumento de produtos de oxidação, que podem induzir dano tecidual.<sup>8-13</sup>

No caso particular do SCA, a hiperglicémia está associada a aumento da concentração de ácidos gordos livres, resistência à insulina e disfunção da utilização da glicose pelo miocárdio; desta forma, o consumo

de oxigénio aumenta, potenciando a isquémia, bem como a incidência de disritmias ventriculares.<sup>14,15</sup> Finalmente, a hiperglicémia demonstrou estar associada a disfunção da resposta imune (Figura 1).

### Monitorização do controlo glicémico durante o internamento do doente com SCA

Apesar da utilidade da Hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) no doente de ambulatório, este parâmetro possui utilidade limitada como factor preditor de morbilidade e mortalidade no SCA.<sup>16</sup> Na realidade, não existe um teste laboratorial simples (tal como HbA<sub>1c</sub>) que permita uma adequada monitorização do controlo glicémico durante o internamento. A melhor forma de verificar o controlo glicémico, será mesmo a medição regular da glicémia capilar, em diferentes alturas do dia e

relacioná-la com o estado nutricional do momento.

O desenvolvimento de novas tecnologias, tais como monitores contínuos de glicemia, encontram-se em desenvolvimento e poderão simplificar a função de monitorizar o controlo glicémico do doente.

### Terapêutica da hiperglicemia: relação entre o controlo da glicémia e a evolução do doente com SCA

Embora persistam poucas dúvidas acerca do benefício do controlo agressivo e intensivo da hiperglicémia na evolução clínica do doente com SCA, permanece latente no profissional de saúde o receio em usar insulino-terapia quando indicado. Efectivamente, o uso adequado e atempado de insulina, com o controlo o mais rigoroso possível dos valores de glicemia, constitui a melhor opção terapêutica nestes doentes.

Os estudos mais relevantes nesta área, demonstraram associação significativa entre tempo de internamento, mortalidade e/ou morbidade vs controlo glicémico.<sup>17-22</sup>

Perante esta evidência, recomenda-se o uso de insulina, na presença de hiperglicemia, desde a admissão do doente e de forma adequada durante o internamento de acordo com os valores de glicemia no SCA. A terapêutica intensiva parece ser a mais adequada, ultrapassando o seu benefício largamente o risco de efeitos secundários (hipoglicemia).

O máximo benefício foi encontrado para um valor de nível médio de glicemia <110 mg/dl; deve-se controlar a hiperglicemia em doentes com ou sem história de diabetes (sugere-se definição de hiperglicemia para um valor de glicose plasmática à admissão > 140mg/dl). Os protocolos de uso de insulina devem ser adaptados consoante a evolução dos valores glicémicos.

### Recomendações gerais para a abordagem da hiperglicémia no SCA (Adaptado de American Heart Association, Março 2008)

Os níveis de glicemia devem fazer parte da avaliação laboratorial inicial em todos os doentes com suspeita ou confirmação de SCA.

Em doentes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) com SCA, os níveis de glicemia devem ser rigorosamente monitorizados. Níveis de glicémia > 180 mg/dl, independentemente de história anterior de diabetes, devem ser tratados agressivamente; embora ainda não se tenha definido um nível óptimo de tratamento, pretende-se um valor <110 mg/dl com

variação aceitável entre 90 a 140 mg/dl.

A insulina, administrada por perfusão endovenosa, é actualmente o método mais efectivo de controlo de glicémia nos doentes internados na UCI; deve-se ter particular atenção ao risco de hipoglicemia.

O tratamento deve ser iniciado logo que possível sem compromisso de medidas urgentes e terapêutica adequada ao SCA.

Em doentes internados fora da UCI, poderá ser aceitável manter níveis de glicemia <180 mg/dl com insulina subcutânea.

Doentes com SCA e hiperglicemia, mas sem história anterior de diabetes, devem ser avaliados posteriormente (de preferência antes da alta hospitalar) para determinar em concreto o seu desequilíbrio metabólico; esta avaliação poderá incluir glicemia em jejum, HbA<sub>1c</sub> e, se necessário uma prova de tolerância à glicose.

Antes da alta hospitalar, deverá ser definido um plano de controlo glicémico para os doentes com diagnóstico de diabetes estabelecido de novo ou com resistência à insulina.

### CONCLUSÃO

A hiperglicemia é bastante comum no contexto de SCA e é frequentemente tratada de forma inadequada, apesar de estar claramente associada a evolução desfavorável nestes doentes. O mecanismo concreto que medeia esta associação desfavorável, permanece obscuro e mantém-se a dúvida se a hiperglicemia é um marcador ou um mediador de elevada mortalidade e qual o valor-alvo a atingir no tratamento.

Eventualmente, futuros estudos, poderão trazer uma resposta a estas questões que permita melhorar o cuidado e a evolução dos doentes com SCA. ■

### Bibliografia

1. Sean M. Donahoe, MD et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes; JAMA 2007;298(7):765-775.
2. Kristen Franklin, MD et al. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes; Arch Intern Med 2004;164:1457-1463.
3. Prakash Deedwania, 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;1610-1619.
4. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxidemediated mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:2097-2104.
5. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warltier DC. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. Am J Physiol 1998;275(2):721-725.

6. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;112:179-184.
7. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:95-100.
8. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, Buongiorno A, Pellegrini G, Capani F, Consoli A. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38:71-76.
9. Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, Lalli C, Ciabattini G, Davi G, Bolli GB. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1013-1020.
10. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996;45:954-959.
11. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072.
12. Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2000;275:17728-17739.
13. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljda A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973.
14. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983;2:419-422.
15. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002;112:305-311.
16. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Ragot S, Duengler F, Sosner P, Torremocha F, Herpin D, Marechaud R. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2004;21:305-310.
17. Malmberg K; 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. *BMJ*. 1997;314:1512-1515.
18. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden 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.
19. Malmberg K, Rydén 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, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. 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.
20. Christos Pitsavos et al. Characteristics and In-hospital Mortality of Diabetics and Nondiabetics with An Acute Coronary Syndrome; The GRECS Study; *Clin Cardiol* 2007;30(5):239-244.
21. Kristen Franklin, MD et al. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes; *Arch Intern Med* 2004;164:1457-1463.
22. Pamela N Peterson et al. The impact of diabetes on one-year health status outcomes following acute coronary syndromes; *BMC Cardiovascular Disorders* 2006, 6:41 doi:10.1186/1471-2261-6-41