

Valor Prognóstico da Glicemia de Jejum em Pacientes Idosos com Síndrome Coronariana Aguda

Prognostic Value of Fasting Glucose Levels in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome

Adriane Monserrat Ramos, Lucia Campos Pellanda, Pedro Lima Vieira, Daniel Pinto Ribeiro, Eduardo Menti, Vera Lúcia Portal

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia - IC/FUC, Rio Grande do Sul, RS, Brasil

Resumo

Fundamento: O exame da glicose plasmática de jejum (GPJ) é preditor de complicações após Síndrome Coronariana Aguda (SCA). No entanto, seu valor prognóstico ainda não está plenamente estabelecido em diferentes faixas etárias.

Objetivo: Avaliar o papel da glicose plasmática de jejum (GPJ) como preditor de evolução, 30 dias após a SCA, e comparar a associação da hiperglicemia com eventos cardiovasculares maiores (ECM): óbito, reinfarto e revascularização, em dois diferentes grupos etários (<65 anos e ≥ 65 anos de idade).

Métodos: Coorte contemporânea de pacientes hospitalizados por SCA no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (região sul do Brasil). Nas primeiras 24 horas de internação, os pacientes responderam a um questionário com informações clínicas e foram coletadas amostras de sangue periférico para a medição da GPJ. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e por 30 dias para verificar a presença de ECM. A análise estatística foi realizada utilizando o SPSS 15.0 com o teste do qui-quadrado ou Exato de Fisher (variáveis categóricas) e o teste t de Student (variáveis numéricas). Análise multivariável foi utilizada para definir preditores independentes.

Resultados: 580 pacientes foram incluídos no estudo. A idade média foi 61,2 (± 12,3) anos, com 38,6% dos pacientes (224) com ≥65 anos de idade, sendo que 67,7% (393) eram do sexo masculino. A análise multivariada mostrou que, após 30 dias de acompanhamento, apenas a GPJ (OR = 1,01, 95% CI: 1,00-1,01, P = 0,001) esteve associada à ECM nas duas faixas etárias.

Conclusão: A GPJ na internação foi preditor independente de ECM na fase precoce da SCA. (Arq Bras Cardiol 2012;98(3):203-210)

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, glicemia, idade de início, prognóstico.

Abstract

Background: The fasting plasma glucose (FPG) test is a predictor of complications after Acute Coronary Syndrome (ACS). However, its prognostic value is not yet fully established in different age groups.

Objective: To evaluate the role of admission fasting plasma glucose (FPG) as a predictor of 30 days after ACS, and the association of hyperglycemia with major cardiovascular events (MACE): death, reinfarction and coronary artery bypass grafting, in two different age groups (<65 year and ≥65 year-old patients).

Methods: Contemporary cohort of patients hospitalized for ACS in the Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul (Southern Brazil). In the first 24 hours of admission, patients answered a questionnaire with clinical information and had peripheral blood collected for measurement of FPG. Patients were followed up during hospitalization and for 30 days for the presence of MACE. Statistical analyses were performed using the SPSS 15.0 with the chi-square or Fisher Exact test (categorical variables) and the Student t test (numerical variables). Multivariate analysis was performed.

Results: 580 patients were included in the study. Mean age was 61.2 (±12.3) years, with 38.6% of the patients (224) ≥65 years old, and 67.7% (393) were male. Multivariable analysis showed that, after 30 days of follow-up, only FPG (OR= 1.01, 95% CI:1.00-1.01, P= 0.001) was associated with MACE in both age groups.

Conclusion: Admission FPG was an independent predictor for MACE in the early phase of ACS. (Arq Bras Cardiol 2012;98(3):203-210)

Keywords: Acute coronary syndrome; blood glucose; age of onset; prognosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Lúcia Portal •

Av. Princesa Isabel, 370 – Bairro Santana – CEP 90620-000 – Porto Alegre – RS- Brasil
E-mail: veraportal@cardiol.br, verap.pesquisa@cardiologia.org.br, vera.portal@hotmail.com
Artigo recebido em 31/05/11, revisado recebido em 04/08/11; aceito em 20/09/11.

Introdução

A principal causa de morbimortalidade no Brasil e em todo o mundo são as doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica)^{1,2}.

O envelhecimento é o fator de risco mais importante para a mortalidade após a SCA³⁻⁵. Em 2004, 35% de todos os óbitos entre indivíduos com idade ≥ 65 anos nos EUA foram devido à SCA^{3,4}. As taxas de mortalidade por SCA estão em torno de 2,1% para os indivíduos com menos de 55 anos, mas em torno de 26,3% para aqueles com mais de 85 anos^{3,4}. Entre aqueles que sobrevivem à fase aguda, o risco de mortalidade permanece alto no seguimento de longo prazo. O escore prognóstico GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events; em português: Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos) mostrou que a taxa de mortalidade entre os indivíduos entre 75 e 84 anos de idade foi de 15% durante o primeiro ano após a SCA, com taxas de 25% para pacientes com ≥ 85 anos de idade. A probabilidade de óbito um ano após um episódio agudo para pacientes com 75 anos foi de uma em cinco, e para os pacientes com ≥ 85 anos de idade, a probabilidade passou de um em cada quatro³⁻⁵.

O número de estudos com amostras de pacientes idosos suficientes para se obter uma estimativa confiável dos resultados ainda é baixo⁶. Na última década, mais da metade de todos os estudos com pacientes com SCA não incluíram indivíduos com ≥ 75 anos de idade. Esse grupo etário esteve presente em apenas 9% dos estudos de grande porte⁷. Após 1990, a tendência de exclusão dos indivíduos mais velhos de estudos de grande porte diminuiu, mas ainda persiste⁸.

A maioria dos estudos avaliou a associação entre os níveis de glicemia na internação e o prognóstico após o episódio de SCA⁹⁻¹⁸. Publicações mais recentes têm mostrado a relevância clínica da glicemia de jejum na SCA¹⁹⁻²⁷. Estudos que avaliaram adequadamente os níveis de glicose plasmática de jejum (GPJ) nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) mostram que esses níveis são preditores de complicações após o IAM podendo ser até melhores do que os níveis de GPJ na internação para prever a mortalidade intra-hospitalar e de curto prazo^{19,25,27}. Outro estudo também mostrou que a GPJ foi um bom preditor de mortalidade de longo prazo em pacientes não-diabéticos com IAM¹⁹. Em alguns outros estudos, no entanto, nenhuma associação foi observada entre a GPJ na internação e eventos adversos após a SCA no seguimento de longo prazo^{28,29}.

De acordo com o nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou o papel da GPJ como preditor de progressão para SCA entre as diferentes faixas etárias. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre os níveis de glicemia de jejum e grandes eventos cardiovasculares (óbito, reinfarto e revascularização cirúrgica e/ou percutânea) em pacientes com SCA de acordo com a idade (<65 anos e ≥ 65 anos).

Métodos

Este estudo de coorte contemporânea avaliou 580 pacientes consecutivos internados por SCA (angina instável ou infarto do miocárdio com ou sem supradesnivelamento

do segmento ST) no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Entre esses 580 pacientes, 199 foram selecionados entre março de 2002 a novembro de 2002, e os outros 381 pacientes foram selecionados entre novembro de 2006 a janeiro de 2008, com a mesma metodologia. Os seguintes critérios foram utilizados para o diagnóstico de SCA: 1) angina instável: quadro clínico, eletrocardiograma de repouso anormal (depressão do segmento ST maior que 1 mm em duas derivações no mínimo, ou inversão de onda T), não tendo havido alteração das enzimas cardíacas (creatinofosfoquinase ou CK total e isoenzima creatinafosfoquinase ou CK-MB); 2) IAM sem supradesnivelamento do segmento ST: quadro clínico, ausência de supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma de repouso e elevação das enzimas cardíacas (CK total e CK-MB); e 3) IAM com infradesnivelamento do segmento ST: quadro clínico, alterações no eletrocardiograma de repouso (supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 2 mm em duas derivações posteriores) e elevação das enzimas cardíacas (CK total e CK-MB).

Pacientes com qualquer tipo de doença inflamatória sistêmica (colagenoses), neoplasia maligna, pacientes soropositivos (conforme relatado) ou com uso atual ou recente (menos de um mês) de corticóides ou fármacos antiinflamatórios não-hormonais, foram excluídos. Devido a problemas técnicos, os níveis de glicemia não puderam ser determinados em três dos 583 pacientes inicialmente avaliados, de modo que a amostra final foi composta de 580 pacientes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IC/FUC em 01/12/06 UP 3881.

Durante as primeiras 24 horas após a internação, os pacientes assinaram um consentimento informado, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, e responderam a um questionário. As variáveis avaliadas foram: idade, sexo, cor da pele, peso, altura (relatados pelo paciente) e circunferência abdominal. O índice de massa corporal foi calculado pela fórmula peso/altura ao quadrado. A circunferência da cintura foi medida de acordo com as diretrizes estabelecidas pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, da Sociedade Brasileira de Cardiologia³⁰.

Os fatores de risco (histórico familiar de doença cardíaca isquêmica, tabagismo, diabete, dislipidemia, hipertensão, sedentarismo e uso de álcool), doenças prévias, medicações atuais e tratamento recebido durante a hospitalização também foram registrados. Os pacientes foram considerados como tendo histórico familiar de doença cardíaca isquêmica na apresentação de um parente de primeiro grau com menos de 55 anos ou 65 anos (quando do sexo masculino ou feminino, respectivamente) com diagnóstico de doença arterial coronariana ou outros tipos de doença aterosclerótica; foram definidos fumantes caso tivessem o hábito de fumar, e como ex-fumantes se tivessem parado de fumar pelo menos um ano antes. Os pacientes foram considerados como diabéticos ao apresentar um diagnóstico prévio de doença e/ou usar medicamentos antidiabéticos. A classificação da hipertensão arterial sistêmica dependia de diagnóstico antes da internação e/ou uso de medicamentos

anti-hipertensivos. Os indivíduos foram considerados sedentários em caso de não-relato de atividade física regular (mais de 3 vezes por semana ou mais de 30 minutos de cada vez). Entre os pacientes dislipidêmicos estavam aqueles que usassem estatinas e/ou apresentavam colesterol LDL > 130 mg/dL e/ou colesterol HDL <40 mg/dL ou <45 mg/dL (para homens ou mulheres, respectivamente) e/ou triglicerídeos > 150 mg/dL. Indivíduos com índice de massa corporal \geq 30 kg/m² foram considerados obesos. Os pacientes também foram avaliados para o consumo regular de bebidas alcoólicas.

Depois de responder ao questionário, foram coletadas amostras de sangue com o paciente em posição supina. As amostras foram analisadas para se verificar os níveis de GPJ, CK total e CK-MB, entre outros exames, no laboratório clínico do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Os níveis de glicemia foram medidos através de kits disponíveis comercialmente (*Boehringer Mannheim Diagnostics*). CPK e CPK-MB foram avaliadas pelo método cinético.

Todos os exames laboratoriais foram realizados em uma única amostra, coletada após 12 horas de jejum, dentro das primeiras 24 horas do início de isquemia coronariana (determinado pelo quadro clínico associado com quadro enzimático e/ou eletrocardiograma, como descrito anteriormente).

Os pacientes foram acompanhados por 30 dias após a SCA, e os eventos cardiovasculares maiores, incluindo óbito, reinfarto e revascularização cirúrgica e/ou percutânea foram registrados. Reinfarto foi definido como a ocorrência de pelo menos dois dos seguintes episódios: recorrência da dor inicial com duração de mais de 30 minutos e/ou novo aumento do segmento ST na parede acometida e/ou novo aumento dos níveis enzimáticos para, no mínimo, o dobro do nível anterior, caso já normalizado, ou pelo menos 50% do valor anterior, enquanto ainda não normalizado e revascularização cirúrgica e/ou percutânea.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o software PEPI (*Programs for Epidemiologists*) versão 4.0, com base em um estudo de Duarte e cols²⁰. O tamanho mínimo necessário da amostra para atingir um poder de 90%, um nível de significância de 5%, um desvio padrão médio de glicose de 65 mg/dL em cada grupo (com e sem eventos cardiovasculares maiores) e uma diferença de 24,9 mg/dL entre as médias, foi determinado como no mínimo 149 pacientes em cada grupo, totalizando 298 pacientes.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS, versão 15.0. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas e o teste *t* de Student foi utilizado para as variáveis numéricas. Os níveis de glicose de jejum foram analisados como uma variável contínua.

Inicialmente, foram comparados os resultados obtidos durante os dois períodos de coleta diferentes (2002 e 2006-2008). Uma vez que não foram observadas diferenças significativas entre eles, principalmente em relação à descrição da amostra, optou-se por apresentar os resultados unificados.

As variáveis com valores de $P < 0,10$ na análise bivariada foram incluídas em um modelo de regressão logística para avaliar o papel da GPJ como um preditor independente de desfechos clínicos. $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foram utilizados modelos de regressão logística bivariada e multivariada para calcular a razão de chances (OR).

Avaliou-se o efeito das interações das variáveis incluídas no modelo de regressão logística com a faixa etária.

Resultados

A idade média dos 580 pacientes avaliados foi 61,2 (\pm 12,3) anos, com 38,6% dos pacientes (224) com \geq 65 anos de idade, sendo que 67,7% (393) eram do sexo masculino.

A análise da distribuição dos tipos de SCA mostrou que 65,3% (379) dos pacientes foram hospitalizados devido a IAM com supradesnivelamento do segmento ST, com maior frequência de IAM anterior extenso (98 pacientes, 25,9%), seguida por IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (103 pacientes, 17,7%) e angina instável (98 pacientes, 16,9%).

Nesta amostra, 79,6% (462) dos pacientes eram sedentários, 68,3% (396) eram hipertensos, 46,9% (272) eram dislipidêmicos, 41,5% (241) apresentavam histórico familiar de doença cardíaca isquêmica, 40% (232) fumavam, 23,8% (138) eram diabéticos, 20,3% (118) ingeriam álcool regularmente e 20% (116) eram obesos. Entre os 580 pacientes, 3,1% (18) não puderam ser acompanhados por 30 dias, e foram considerados como perdas. Esses pacientes foram posteriormente contatados por telefone ou tiveram seus registros médicos analisados para verificação de eventos.

Durante os 30 dias de acompanhamento, 49,8% (289) dos pacientes tinham pelo menos um dos resultados (óbito, reinfarto, revascularização, arritmia com instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca ou aparecimento de angina após a internação) e 14,8% (86) apresentaram um dos eventos cardiovasculares maiores (morte, reinfarto ou revascularização). A incidência de reinfarto foi de 4,1% (24); revascularização percutânea e/ou cirúrgica, 5,3% (31), insuficiência cardíaca, 23,1% (134), arritmias com instabilidade hemodinâmica, 16,5% (96), e a incidência de um novo episódio de angina após a internação foi de 25,2% (146). A mortalidade em 30 dias foi de 6,4% (37). O valor médio do Δt foi de 10 horas.

Sessenta e três por cento (368) dos pacientes foram submetidos a angioplastia primária com colocação de stent e 18,6% (108) receberam apenas o tratamento médico.

As características clínicas dos pacientes de acordo com a faixa etária estão descritas na Tabela 1.

A frequência significativamente maior de pacientes do sexo masculino ($p < 0,001$), histórico de acidente vascular cerebral prévio (AVC) ($p < 0,001$), insuficiência cardíaca ($p = 0,004$), insuficiência renal ($p = 0,011$), hipertensão ($p = 0,002$), bem como maior uso de anticoagulantes orais ($p = 0,005$), nitrato ($p < 0,001$), beta-bloqueadores ($p = 0,037$), antiagregante plaquetário ($p = 0,010$) e digitais ($p = 0,006$) foi observada em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos. Esse mesmo grupo mostrou frequências significativamente menores de IAM com supradesnivelamento do segmento ST ($p = 0,013$), consumo de álcool ($p < 0,001$), obesidade ($p < 0,001$), histórico familiar de doença cardíaca isquêmica ($p = 0,001$) e tabagismo ($p < 0,001$).

Tabela 1 - Características gerais da amostra de acordo com diferentes faixas etárias

Características gerais	< 65 anos (n = 356)	≥ 65 anos (n = 224)	p
Sexo (%)			
Feminino	95 (26,7)	92 (41,1)	< 0,001
Masculino	261 (73,3)	132 (58,9)	
Diagnóstico n (%)			
AI/IAM sem supradesnivelamento do segmento ST	109 (30,6)	92 (41,1)	0,013
IAM com infradesnivelamento do segmento ST	247 (69,4)	132 (52,9)	
Doenças prévias n (%)			
Carótida	2 (0,6)	6 (2,7)	0,078
IAM	72 (20,2)	59 (26,3)	0,107
DVP	23 (6,5)	24 (10,7)	0,095
AVC	15 (4,2)	28 (12,5)	<0,001
DM	88 (24,7)	50 (22,3)	0,575
IC	6 (1,7)	15 (6,7)	0,004
IR	4 (1,1)	11 (4,9)	0,011
Fatores de risco n (%)			
HAS	226 (63,5)	170 (75,9)	0,002
Álcool	101 (28,4)	17 (7,6)	< 0,001
Dislipidemia	167 (46,9)	105 (46,9)	1,000
Obesidade	90 (25,3)	26 (11,5)	< 0,001
HF	168 (47,2)	73 (32,6)	< 0,001
Tabagismo	182 (51,1)	50 (22,3)	< 0,001
Sedentarismo	277 (73,8)	185 (82,6)	0,198
Prev Med n (%)			
IECA	130 (36,5)	91 (40,6)	0,366
Estatinas	61 (17,1)	43 (19,2)	0,604
Diurético	62 (17,4)	54 (24,1)	0,060
Anticoagulante	1 (0,3)	8 (3,6)	0,005
Anti-diabéticos orais	48 (13,5)	24 (10,7)	0,386
Insulina	11 (3,1)	4 (1,8)	0,484
Nitrato	53 (14,9)	61 (27,2)	< 0,001
Beta-bloqueador	92 (25,8)	77 (34,4)	0,037
AAP	124 (34,8)	103 (46)	0,010
Digital	4 (1,1)	12 (5,4)	0,006

*Teste qui-quadrado de Pearson. AI - angina instável; IAM - infarto agudo do miocárdio; DVP - doença vascular periférica; AVC - acidente vascular cerebral; DM - diabetes mellito; IC - insuficiência cardíaca; IR - insuficiência renal; HAS - hipertensão arterial sistêmica; HF - histórico familiar; IECA - inibidor da enzima conversora da angiotensina; AAP - antiagregante plaquetário.

A análise dos resultados (Tabela 2) mostrou que os pacientes com idade ≥ 65 anos apresentaram uma proporção significativamente maior de eventos combinados (p < 0,001), óbito (p < 0,001) e insuficiência cardíaca (p < 0,001), e frequências significativamente menores de procedimentos de revascularização (p = 0,014).

Após o ajuste para as variáveis com valor de p < 0,10 na análise bivariada (GPJ, tipo de SCA, idade, hipertensão prévia, acidente vascular cerebral prévio e insuficiência renal prévia), apenas a glicose plasmática de jejum (OR 1,005; IC 95% 1,002-1,009; p < 0,001) permaneceu associada a eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento. O risco

Tabela 2 – Incidência de evolução clínica de acordo com a faixa etária

Resultado	< 65 anos (n = 356)	≥ 65 anos (n = 224)	p
Grandes eventos CV	45 (12,6%)	41 (18,3%)	0,080
Eventos combinados	152 (42,7%)	137 (61,2%)	< 0,001
Óbito	8 (2,2%)	29 (12,9%)	< 0,001
Reinfarto	13 (3,7%)	11 (4,9%)	0,598
Revascularização	26 (7,3%)	5 (2,2%)	0,014
IC	49 (13,8%)	85 (37,9%)	< 0,001
Arritmia	50 (14%)	46 (20,5%)	0,053
Angina	86 (24,2%)	60 (26,8%)	0,541

Grandes eventos CV - grandes eventos cardiovasculares (óbito, reinfarto e revascularização); Eventos combinados - grandes eventos cardiovasculares e/ou insuficiência cardíaca, arritmia ou novo episódio de angina após internação; IC - insuficiência cardíaca.

de eventos cardiovasculares maiores foi 1% mais alto para cada unidade (mg/dL) de elevação dos níveis de glicemia de jejum ($p < 0,001$). Esses dados são apresentados na Tabela 3.

Esse mesmo tipo de análise estatística mostrou que, quando a amostra foi estratificada de acordo com a idade, apenas a GPJ permaneceu significativamente associada com eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento, em ambos os grupos. O risco de eventos cardiovasculares maiores foi 1% mais alto para cada unidade (mg/dL) de elevação dos níveis de glicemia de jejum ($p < 0,001$) para pacientes com <65 anos de idade ($p = 0,018$), bem como aqueles com idade ≥ 65 anos ($p = 0,026$). Esses dados são apresentados na Tabela 4. Quando os níveis de GPJ foram aumentados em 10 mg/dL, o risco de eventos cardiovasculares maiores foi 5% mais alto para ambas as faixas etárias ($p = 0,026$).

Não foi observada qualquer interação entre a idade e a incidência de GPJ ($p = 0,477$), AVC ($p = 0,683$), tipo de SCA ($p = 0,090$), hipertensão ($p = 0,882$) e insuficiência renal ($p =$

Tabela 3 - Preditores de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento (análise multivariada)

Variável	OR	IC 95%	p
Glicemia de jejum	1,005	1,002-1,009	<0,001
Tipo de SCA (IAM com supradesnivelamento)	1,28	0,75-2,17	0,354
Faixa etária (≥ 65 anos)	0,72	0,44-1,17	0,189
HAS prévia	0,65	0,37-1,15	0,141
AVC prévio	0,74	0,22-1,96	0,410
IR prévia	0,410	0,12-1,32	0,135

OR - Razão de chances; IC - intervalo de confiança; Tipo de SCA - tipo de síndrome coronariana aguda; IAM com supradesnivelamento - infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; HAS - hipertensão arterial sistêmica; AVC - acidente vascular cerebral; IR - insuficiência renal.

0,678). Independentemente da idade, pacientes com eventos cardiovasculares maiores apresentaram maiores níveis de GPJ média, como mostrado na Figura 1.

Quando a idade foi analisada como uma variável contínua, apenas os níveis de GPJ (OR 1,005; IC 95% 1,002-1,009, $p < 0,001$) e AVC (OR=2,16; IC 95% 1,03-4,52) mantiveram-se associados a eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento para todo o grupo de pacientes (dados não mostrados).

Como a pesquisa foi realizada em períodos diferentes (2002 e 2006/2008), é importante observar que não foram observadas diferenças na proporção de eventos cardiovasculares maiores nos dois períodos ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,999$). Em 2002, 14,6% (29/199) dos pacientes tiveram eventos cardiovasculares maiores, ao passo que durante o período entre 2006 e 2008 esse resultado foi observado em 15% (57/381) dos pacientes.

Quando os pacientes foram classificados como diabéticos e não diabéticos (OR 1,01; IC 95% 1,00-1,01), o mesmo tipo de análise estatística mostrou que os níveis de GPJ associaram-se com eventos cardiovasculares maiores apenas para o grupo de não diabéticos (OR 1,00; IC 95% 1,00-1,01). Nenhuma das outras variáveis esteve associada com eventos cardiovasculares maiores.

Discussão

Este estudo de coorte mostrou que os níveis de GPJ de pacientes que internaram por SCA foram preditores de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de seguimento, independente da idade.

Tabela 4 - Preditores de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias de acompanhamento (análise multivariada)

Variáveis	OR	IC 95%	p
<65 anos			
Glicemia de jejum	1,005	1,002-1,009	0,018
Tipo de SCA (IAM com supradesnivelamento)	0,87	0,42-1,76	0,700
HAS prévia	0,66	0,32-1,37	0,268
AVC prévio	0,33	0,10-1,07	0,670
IR prévia	0,39	0,03-4,12	0,440
≥ 65 anos			
Glicemia de jejum	1,01	1,00-1,01	0,026
Tipo de SCA (IAM com supradesnivelamento)	1,94	0,88-4,25	0,097
HAS prévia	0,65	0,26-1,65	0,372
AVC prévio	0,53	0,20-1,42	0,212
IR prévia	0,42	0,10-1,74	0,235

OR - Razão de chances; IC - intervalo de confiança; Tipo de SCA - tipo de síndrome coronariana aguda; IAM com supradesnivelamento - infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; HAS - hipertensão arterial sistêmica; AVC - acidente vascular cerebral; IR - insuficiência renal.

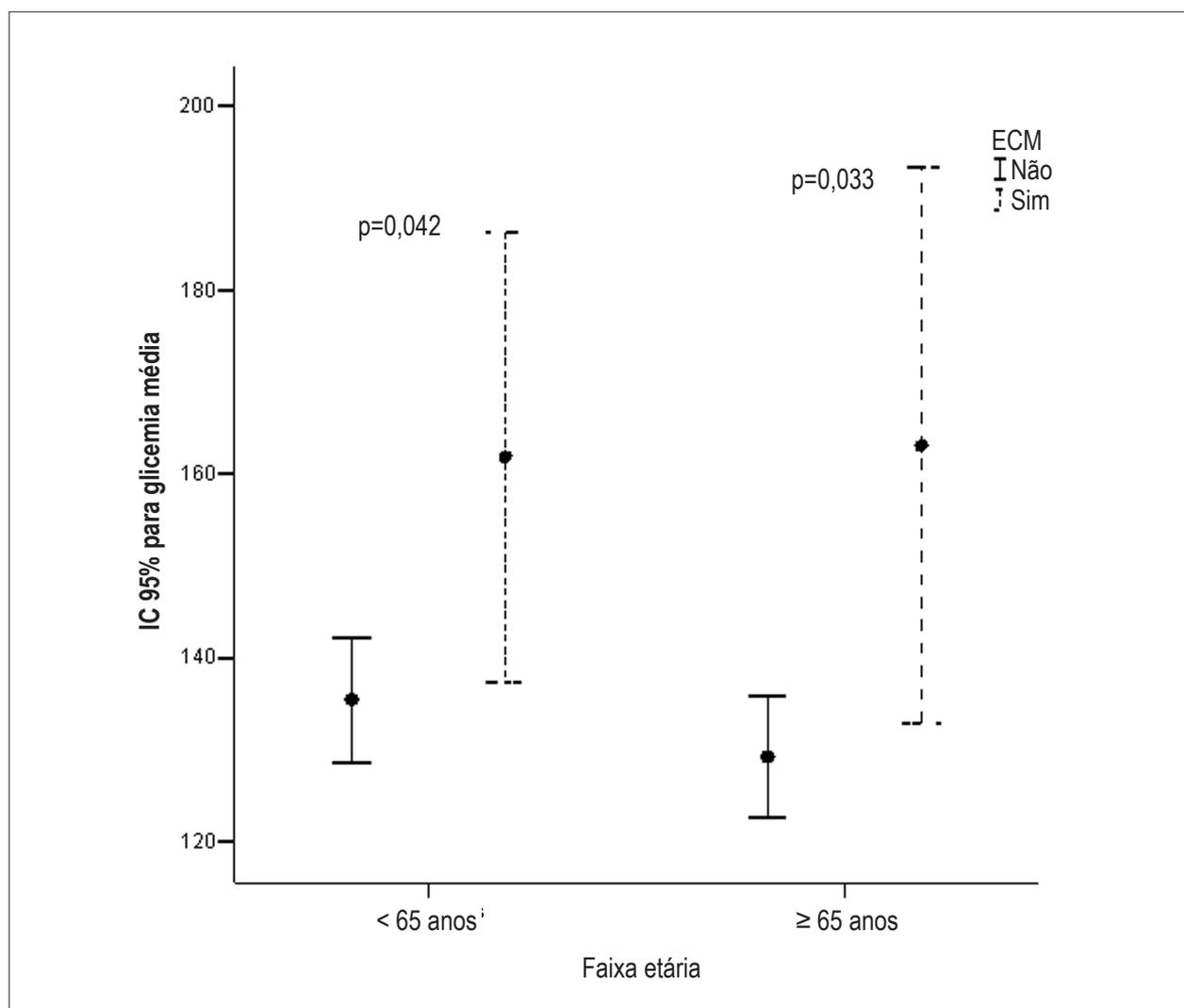


Fig. 1 - Média de glicemia de jejum (mg/dL) e presença ou ausência de eventos cardiovasculares maiores em cada faixa etária (IC: 95%).

Nosso grupo de pesquisa demonstrou previamente, numa amostra menor (n=199), uma associação estatisticamente significativa entre a proteína-C-reativa ultrasensível (PCR-us) e altos níveis de GPJ e eventos intra-hospitalares (re-infarto angina pectoris, insuficiência cardíaca, fibrilação ventricular e óbito) após SCA²⁰. Um estudo publicado recentemente avaliou 13.526 pacientes do Registro Global de Eventos coronarianos Agudos (GRACE) e mostrou que, após o ajuste para as variáveis do escore GRACE, maiores níveis de GPJ estiveram associados com maiores taxas de mortalidade durante a hospitalização, bem como seis meses após a SCA (IAM com ou sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável).

Embora a maioria dos estudos investigue o papel dos níveis de glicemia na admissão como preditor de complicações após IAM⁹⁻¹⁸, analisamos o papel da glicemia de jejum como preditor de desfecho após a SCA. Outros estudos indicam a provável superioridade da glicemia de jejum como um

preditor de desfecho após a SCA. Vivas D e cols avaliaram 547 pacientes que foram internados devido a episódios de SCA e observaram que a glicemia de jejum era mais importante do que a glicemia na internação como preditor de óbito e reinfarco durante a internação. A superioridade de glicemia de jejum, em comparação com a glicemia na internação na previsão de eventos adversos após a SCA pode ser explicada por diferentes fatores. Modificações nos ritmos circadianos e no período desde a última refeição podem afetar os valores glicêmicos na internação, mas não os níveis de glicemia plasmática de jejum, que podem representar de forma mais adequada o estado metabólico real do paciente. Além disso, em pacientes que apresentam curso clínico muito desfavorável durante as primeiras horas após a SCA, um aumento crescente na GPJ poderia refletir um agravamento do estado metabólico e estaria normalmente associado a situações mais graves^{27,31-33}.

Um fator importante a ser considerado no presente estudo é que, diferente da maioria dos grandes estudos, este estudo

inclui um número significativo de pacientes idosos (quase 40% da amostra tinha idade \geq 65 anos). As informações sobre os idosos são, geralmente, inferidas a partir de dados obtidos em estudos com indivíduos mais jovens, o que pode diminuir sua importância. Neste estudo, a inclusão de um número considerável de pacientes idosos teve como objetivo investigar uma possível influência da idade sobre essa associação. Em um estudo retrospectivo incluindo um grande número de idosos (141.680), foi investigado apenas o papel no nível de glicemia na internação como preditor de eventos adversos após IAM¹⁴. Foi observada uma associação entre a glicemia na internação e mortalidade pós-IAM tanto no seguimento de 30 dias quanto no seguimento de um ano, principalmente para pacientes sem histórico de diabetes melito. No entanto, de acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar o valor prognóstico da glicemia de jejum após SCA em uma amostra com um número representativo de pacientes idosos.

Alterações no metabolismo da glicemia são frequentemente observadas nos casos de SCA. Verges e cols.²⁶, em um relatório recente, mostraram que 25% de uma coorte de 2.353 pacientes com IAM apresentava glicemia de jejum entre 100-126 mg/dL. Além disso, demonstraram que os níveis glicêmicos entre 110-126 mg/dL foram um importante preditor para o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva grave após infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular em 30 dias, mesmo com o ajuste para possíveis fatores de confusão²⁶. Portanto, a identificação dos fatores prognósticos para a SCA é de grande importância, permitindo um acompanhamento mais próximo e tratamento de pacientes com risco elevado de eventos adversos, possivelmente, melhorando as taxas de sobrevivência. Além disso, a GPJ representa um marcador de boa aplicabilidade, uma vez que é fácil de determinar e tem baixo custo.

Algumas perguntas sobre a associação entre a GPJ e a taxa de mortalidade e/ou complicações após a SCA ainda precisam ser respondidas. Os valores ou intervalos glicêmicos exatos que representam maior risco de eventos adversos não são conhecidos. Outra questão é se a hiperglicemia seria um mediador direto do aumento da mortalidade e das taxas de complicação ou apenas um marcador de maior gravidade da doença. Quais seriam os métodos mais adequados para a sua determinação? Como isso deve ser monitorado? Haveria benefícios clínicos relacionados a uma redução dos níveis glicêmicos? Quais metas devem ser definidas? Uma vez que a hiperglicemia parece ter maior impacto entre os não-diabéticos, será que o tipo de intervenção e valores glicêmicos que representam maior risco de complicações após SCA diferem entre pacientes diabéticos e não diabéticos?²³¹⁻³³

Em recente publicação, Kosiborod³² analisou os resultados de diversos estudos e sugeriu que os níveis glicêmicos na internação que indicam maior risco de mortalidade de curto prazo devem ser superiores a 110-120 mg/dL para os não-diabéticos e 200 mg/dL para os diabéticos. As diretrizes da American Heart Association (AHA) recomendam o controle glicêmico intensivo para pacientes criticamente enfermos que apresentam glicemia $>$ 180 mg/dL na internação para IAM³¹. Estudos recentes enfatizam a importância da hiperglicemia persistente, avaliada por meio de avaliações frequentes de glicemia, como preditor de complicações pós-IAM³⁴. Essas observações, no entanto, devem ser confirmadas em ensaios clínicos³⁴.

A maioria dos estudos avaliou a mortalidade somente após IAM. O presente estudo incluiu a investigação de complicações ocorridas após episódios de angina instável. Desfechos clínicos avaliados foram de grande relevância e interesse. Além disso, não só a mortalidade, mas também outros resultados importantes, como o re-infarto e a revascularização, foram avaliados. Embora o período de seguimento tenha sido de apenas 30 dias, observou-se uma frequência significativa de complicações, representada por quase metade da amostra (49,8%).

Outro aspecto a se considerar no presente estudo é o rigor da metodologia, com coleta de amostras após jejum de 12 horas para todos os pacientes e um período de, no máximo, 24 horas do início da SCA.

Conclusão

O presente estudo demonstrou que a glicemia de jejum, de pacientes que internaram por SCA, é um preditor independente de eventos cardiovasculares maiores, em seguimento de 30 dias, nas duas faixas etárias.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Adriane Monserrat Ramos pelo Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC).

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Informações estatísticas e geocientíficas. 2006. [Acesso em 2006 Jan 20]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
3. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2549-69.
4. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2570-89.

Artigo Original

- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005;149(1):67-73.
- Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(11):1417-22.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BC, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708-13.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
- Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(10):1321-5.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8.
- 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.
- Gasior M, Pres D, Stasik-Pres G, Lech P, Gierlotka M, Hawranek M, et al. Effect of blood glucose levels on prognosis in acute myocardial infarction in patients with and without diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2008;15(5):422-30.
- Kadri Z, Danchin N, Vaur L, Cottin Y, Gueret P, Zeller M, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart*. 2006;92(7):910-5.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, 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):3078-86.
- Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, et al. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005;69(4):375-9.
- Mudespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(4):346-52.
- 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*. 2007;116(3):315-20.
- Vis MM, Sjauw KD, van der Schaaf RJ, Baan JJ, Koch KT, DeVries JH, et al. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention, admission glucose level is a strong independent predictor for 1-year mortality in patients without a prior diagnosis of diabetes. *Am Heart J*. 2007;154(6):1184-90.
- Aronson D, Hammerman H, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Beyar R, et al. Fasting glucose in acute myocardial infarction: incremental value for long-term mortality and relationship with left ventricular systolic function. *Diabetes Care*. 2007;30(4):960-6.
- 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.
- Fefer P, Hod H, Ilany J, Shechter M, Segev A, Novikov I, et al. Comparison of myocardial reperfusion in patients with fasting blood glucose < or = 100, 101 to 125, and > 125 mg/dl and ST-elevation myocardial infarction with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1457-62.
- Porter A, Assali AR, Zahalka A, Iakobishvili Z, Brosh D, Lev EI, et al. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus. *Am Heart J*. 2008;155(2):284-9.
- Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Meneveau N, et al. Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2006;23(12):1370-6.
- Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):402-9.
- Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111(6):754-60.
- Verges B, Zeller M, Dentan G, Beer JC, Laurent Y, Janin-Manificat L, et al. Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2136-40.
- Vivas D, Garcia-Rubira JC, Gonzalez-Ferrer JJ, Nunez-Gil I, del Prado N, Fernandez-Ortiz A, et al. [Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):458-64.
- Maciel PT, Pellanda LC, Portal VL, Schaan BD. Glycemia and inflammatory markers in acute coronary syndrome: association with late post-hospital outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(2):263-9.
- 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.
- Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AdR, Suplicy H, Guimarães JI, Oliveira JEPd. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(supl. 1):3-28.
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, 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):1610-9.
- Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):269-75.
- Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):260-8.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008;117(8):1018-27.