

RENATA TEIXEIRA LADEIRA

**Hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio:
correlações fisiopatológicas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ladeira, Renata Teixeira

Hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio : correlações fisiopatológicas /
Renata Teixeira Ladeira. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Carlos Nicolau.

Descritores: 1.Infarto do miocárdio 2.Hiperglicemia/fisiopatologia
3.Hemoglobina A glicosilada

USP/FM/SBD-410/08

Dedicatória

Dedico minha tese de doutorado à minha família, motivação maior de tudo em minha vida.

A meus pais, Maria das Graças e Luiz Antônio (*in memoriam*).

Minha mãe é meu exemplo contínuo de força, garra e desprendimento em função de nossa família. Sempre me incentivando, apoiando, sem você mãe, sei que não chegaria a mais esta conquista. Meu pai que, apesar de ter nos deixado há 7 anos, causando uma saudade quase insuportável, está sempre tão presente em nossas vidas, com seu carinho e alegria. A meu irmão Rodolfo, meu maior amigo e companheiro. Para mim foi sempre um menino. Mas, hoje vejo que se tornou um homem forte, honesto, trabalhador, um grande homem. Foram tantas as vezes que vencemos a distância, estando sempre presente nos momentos importantes da vida um do outro. À Patrícia, minha cunhada, a quem tenho tanto carinho pela história de superação em tantos momentos de sua vida. Ao pequenino Luiz Felipe, meu sobrinho e afilhado, que com apenas 8 meses enche de alegria a vida de todos nós. Por fim, dedico minha tese a meu marido Egberto, que por tantas vezes segurou minha mão e me fez continuar em momentos que tive certeza que não conseguiria mais. Estar ao seu lado me faz tão feliz e é o que me impulsiona em meio às adversidades presentes na vida de todos nós.

A todos vocês, o meu muito obrigado, principalmente por me proporcionarem o sentimento mais nobre, o de amá-los, de formas diferentes, mas com a mesma intensidade, a maior possível.

Agradecimientos

Para mim é uma tarefa muito prazerosa a de poder agradecer a tantas pessoas que me ajudaram nesta tese de doutorado.

Inicialmente quero agradecer a quem me ensinou a gostar de cardiologia, ainda em 1994, no 3º ano da faculdade de medicina, o Dr. Wilson Coelho, meu eterno amigo.

Já em São Paulo eu tive uma segunda família chamada Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas (UCCA) do Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Já se vão 10 anos de convívio. Agradeço à Cláudia e Helenice, nossas secretárias, que por inúmeras vezes me ajudaram de todas as maneiras possíveis, mas principalmente com seus abraços diários. Aos assistentes Dr. Luciano, Dr. Rocha, Dr. Serrano e Dr. Kalil e aos mais jovens Dr. Felipe e Dr. Marcelo os quais proporcionaram tantos ensinamentos durante o trabalho do dia-a-dia. Muito tenho a agradecer também à Dora e Alexandra do CECIC (Centro de Pesquisa Clínica da UCCA). A Dora ensinou-me praticamente tudo que sei sobre pesquisa clínica. Mas isto nem é o mais importante. A Dora tornou-se também uma grande amiga com afinidades que às vezes surpreendem a nós mesmas. E ao Eduardo, meu contemporâneo de pós-graduação, por muitas vezes nossas conversas sobre as etapas, dificuldades, os retornos do doutorado foram terapêuticas frente a momentos de desânimo.

Como minha tese foi desenvolvida basicamente em laboratório, busquei ajuda da Dra. Célia, chefe do Laboratório de Análises Clínicas do InCor. Realmente tive um acolhimento que foi essencial para o desenvolvimento desta pesquisa e faço questão de agradecer a todos: Janete, secretária; Margarida, Adriana e Cristina, do atendimento dos pós-graduandos; Dra. Lucila, coordenadora do setor de bioquímica; Marli, das catecolaminas; Dra Toyoko, coordenadora do setor de coagulação com todos os seus funcionários, Mônica Orosco, Edna, Lourdinha, Daniel, Auristela e Mônica Hilomi. Durante todo período de coleta (1 ano e 10 meses) e mesmo após, todos foram sempre muito receptivos, especialmente a Mônica Hilomi, a qual me fez resgatar meus conhecimentos bioquímicos do 2º período da medicina, além de me ensinar todas as inovações que ocorreram deste então.

Também no InCor agradeço a participação do Laboratório de Metabolismo de Lípidos, na pessoa de seu diretor, Prof. Dr. Raul Maranhão e sua pós-graduanda Talita, que me auxiliaram no estudo dos ácidos graxos livres.

Quero agradecer ao Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia do HC-FMUSP, lembrando especialmente da secretária Nilda e da Profa. Dra. Berenice, a qual sempre nos ajudou de forma muito competente e atenciosa.

O doutorado traz muitas oportunidades de contato com outros grupos de pesquisa, o que é muito enriquecedor. Tive a oportunidade de contar com a colaboração do Laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. Assim, muito agradeço à Dra Tanize e à Prof. Dra. Dulcinéia pela colaboração em nosso trabalho.

A Comissão de Pós-Graduação do InCor ajudou-me muito, principalmente nos momentos de maiores dificuldades. Neuza, Eva e Juliana muito obrigada. Sempre dispostas a resolver as questões, alertando-nos dos prazos, das oportunidades, dentre outras coisas. Ao Coordenador da pós-graduação, Prof. Dr. Ramires, gostaria de agradecer pelo exemplo, desde como se colocar no púlpito (em suas brilhantes aulas de didática) até como enfrentar às adversidades da vida acadêmica.

Por fim, tenho a satisfação de fazer meu agradecimento ao meu Orientador e grande amigo, o Prof. Dr. Nicolau. Há 10 anos trabalho com o Prof. Nicolau e é impossível detalhar tudo que aprendi com ele. Sempre impecável cientificamente, soube com tamanha sensatez, acalmar-me nos momentos de ansiedade, chamar minha atenção nos momentos de dispersão e ser compreensivo frente aos problemas. Sempre me chamou atenção que na secretaria da UCCA, a porta de sua sala fica sempre aberta. Na verdade este fato ilustra exatamente uma de suas inúmeras virtudes, a de sempre estar disposto a agregar novas idéias, atividades e pessoas que precisem da UCCA. Prof. Nicolau, receba o meu muito obrigada por tudo que o Sr. proporcionou-me e especialmente pela orientação desta tese de doutorado.

Normalização

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado do "*International Committee of Medical Journals Editors*" (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese C. da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Bibliografia e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com "*List of Journals Indexed in Index Medicus*".

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definições	2
1.2 A Hiperglicemia como fator de risco no IAM	4
1.3 Fisiopatologia da hiperglicemia durante o IAM	9
1.3.1 Dados clínicos	9
1.3.2 Dados laboratoriais	9
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos primários	15
2.2 Objetivos secundários	15
2.2.1 Analisar o papel dos diversos marcadores na evolução clínica dos pacientes	15
2.2.2 Análises de subgrupos	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1 Cálculo amostral e análises estatísticas	18
3.2 Casuística	19
3.3 Critérios de inclusão	19
3.4 Critérios de exclusão	20
3.5 Métodos	21
3.6 Avaliações laboratoriais	22
3.6.1 Glicose	22
3.6.2 Cortisol	22
3.6.3 Noradrenalina	23
3.6.4 Hemoglobina glicada	23
3.6.5 Insulina	24
3.6.6 LDL minimamente modificada eletronegativa	25
3.6.7 Ácidos graxos livres	27
3.6.8 Adiponectina	28
3.6.9 Fibrinogênio	29
3.6.10 Fator VII da coagulação	30
3.6.11 Proteína C reativa ultra-sensível	30
4 RESULTADOS	32
4.1 Características dos pacientes	33
4.2 Medicações e procedimentos empregados	34
4.3 Correlações entre níveis de glicose e as diversas variáveis estudadas – análises univariadas	37
4.4 Comparações entre as dosagens obtidas na fase aguda e crônica do IAM	42
4.5 Análises multivariadas	44

4.6	Curva ROC	47
4.7	Desfechos clínicos.....	48
5	DISCUSSÃO.....	50
5.1	Associação entre níveis glicêmicos e hemoglobina glicada	51
5.2	Associação entre níveis glicêmicos e insulina	54
5.3	Associação entre níveis glicêmicos e ácidos graxos livres.....	56
5.4	Associação entre níveis glicêmicos e outros marcadores bioquímicos	58
5.5	Considerações finais	62
6	CONCLUSÕES.....	63
7	REFERÊNCIAS	65

Apêndices

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AAS	ácido acetil salicílico
AGL	ácidos graxos livres
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina
BHT	hidroxitolueno butilado
CARDINAL	“Complement and ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics”
CC	choque cardiogênico
CK-MB	creatinoquinase fração MB
DIGAMI	“Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction”
DCCT/NGSP	“Diabetes Control and Complications Trial / National Glycohemoglobin Standardization Program”
±DP	mais ou menos desvio-padrão
DM	diabetes mellitus
ECA	enzima de conversão da angiotensina
ECG	eletrocardiograma
eNOS	óxido nítrico sintetase endotelial
HDL-colesterol	lipoproteína de alta densidade
GIK	glicose-insulina-potássio
GPIIb/IIIa	glicoproteína IIb/IIIa
HbA1c	hemoglobina glicada
HOMA-IR	“homeostatic model assessment- insulin resistance”
HR	razão de chances
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICAM-1	molécula de adesão intercelular-1
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
LDL-colesterol	lipoproteína de baixa densidade
LDL(-)	LDL minimamente modificada eletronegativa
MACE	desfecho composto de mortalidade, re-infarto, isquemia refratária com necessidade de re-intervenção de urgência/emergência e choque cardiogênico

O ²⁻	Ânion superóxido
p	nível de significância estatística
PAI-1	inibidor da ativação do plasminogênio-1
PCRus	proteína C reativa ultra-sensível
PMSF	fenil-metilsulfonilfluoreto
r	coeficiente de correlação de Pearson
R ²	coeficiente de explicação
ROC	curva de características opcionais
rpm	rotações por minutos
SCA	síndromes coronarianas agudas
TOTG	teste oral de tolerância à glicose
VLDL-colesterol	lipoproteína de muito alta densidade

dL	decilitro
g	grama
h	horas
L	litro
mg	miligrama
µg	micrograma
µL	microlitro
µU	microunidade
mEq	miliequivalentes
mL	mililitro
ng	nanograma
nm	nanômetro
pg	picograma
U	unidade
%	percentual

ADA	American Diabetes Association
EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial da Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo	35
Tabela 2 -	Medicações e procedimentos utilizados durante a internação pelo IAM.....	36
Tabela 3 -	Análises univariadas das amostras colhidas na fase aguda do IAM	38
Tabela 4 -	Análises univariadas das amostras colhidas na fase crônica do IAM	41
Tabela 5 -	Análises comparativas entre as dosagens na fase aguda e crônica.....	43
Tabela 6 -	Análise multivariada (regressão linear "stepwise")	44
Tabela 7 -	Análise multivariada (regressão linear generalizado)	45
Tabela 8 -	Análise multivariada dos controles (regressão linear "stepwise").....	46
Tabela 9 -	Desfechos clínicos hospitalares e no seguimento.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Análise de correlação univariada entre glicose e hemoglobina glicada.....	39
Figura 2 -	Análise de correlação univariada entre glicose e insulina	39
Figura 3 -	Análise de correlação univariada entre glicose e ácidos graxos livres	39
Figura 4 -	Análise de correlação univariada entre glicose e adiponectina	39
Figura 5 -	Análise de correlação univariada entre glicose e LDL-colesterol	40
Figura 6 -	Análise de correlação univariada entre glicose e VLDL	40
Figura 7 -	Análise de correlação univariada entre glicose e triglicérides	40
Figura 8 -	Curva de características operacionais.....	47

Resumo

Ladeira RT. *Hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio: correlações fisiopatológicas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 81p.

Introdução- A hiperglicemia (HG), durante o infarto agudo do miocárdio (IAM), está associada com aumento de mortalidade hospitalar em pacientes diabéticos e não diabéticos. Entretanto, não é conhecido o mecanismo responsável por esta associação. Assim estudou-se, simultaneamente, a correlação entre a glicemia e marcadores bioquímicos relacionados ao sistema neuro-humoral de estresse, metabolismo glicídico e lipídico, sistema de coagulação e inflamatório. **Métodos-** 80 pacientes foram incluídos consecutiva e prospectivamente. Foram realizadas duas coletas de sangue, a primeira com 24h a 48h do início dos sintomas do IAM (fase aguda) e a segunda após 3 meses do IAM (fase crônica), sempre com 12h de jejum. Foram analisados os seguintes parâmetros: glicose, cortisol, noradrenalina, hemoglobina glicada (HbA1c), insulina, LDL minimamente modificada eletronegativa, ácidos graxos livres (AGL), adiponectina, factor VII da coagulação, fibrinogênio, inibidor da ativação do plasminogênio tipo 1, proteína C reativa ultra-sensível (PCRus), colesterol total (c) e frações e triglicérides. Nas correlações univariadas entre glicemia e as variáveis contínuas empregou-se o teste de correlação de Pearson. As análises multivariadas foram feitas através de regressão logística (variáveis qualitativas) e modelo linear generalizado (quando as variáveis independentes incluídas foram quantitativas e nominais). **Resultados-** Na fase aguda, a glicemia correlacionou-se significativamente com HbA1c ($r=0,75$, $p<0,001$), insulina ($r=0,25$, $p<0,001$), AGL ($r=0,3$, $p=0,01$), adiponectina ($r=-0,22$, $p=0,05$), LDL-c ($r=-0,25$, $p=0,03$), VLDL-c ($r=0,24$, $p=0,03$) e triglicérides ($r=0,27$, $p=0,01$). No modelo multivariado, as variáveis correlacionadas de forma independente com a glicemia, na fase aguda, foram: HbA1c ($p<0,001$), insulina ($p<0,001$), e AGL ($p=0,013$). Para analisar uma variável de confusão, a história de diabetes mellitus (DM), incluiu-se esta variável num modelo, juntamente com as variáveis acima e todas mostraram associação significativas com glicose: HbA1c ($p<0,001$), insulina ($p=0,001$), AGL ($p=0,013$) e história de DM ($p=0,027$). Na fase crônica, glicose correlacionou-se com: cortisol ($r=0,31$, $p=0,01$), noradrenalina ($r=0,54$, $p<0,001$), HbA1c ($r=0,78$, $p<0,001$) e PCRus ($r=0,46$, $p<0,001$). Na análise multivariada, somente HbA1c ($p<0,001$) e noradrenalina ($p<0,001$) mantiveram correlação independente. **Conclusão-** A HbA1c foi a única variável que correlacionou-se de forma significativa e independente com a glicemia, tanto na fase aguda, quanto na crônica, mostrando que a hiperglicemia, durante o IAM, pode representar uma alteração crônica, sub-diagnosticada, do metabolismo glicídico.

Descritores: infarto do miocárdio, hiperglicemia/fisiopatologia, hemoglobina A glicosilada.

Summary

Ladeira RT. *Hyperglycemia during acute myocardial infarction: pathophysiology correlations* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 81p.

Introduction- Hyperglycemia (HG) is an important prognostic factor in acute myocardial infarction (AMI). However, the pathophysiology is poorly understood. So we proposed a simultaneous correlation between glycemia and biochemical markers of stress, glucose and lipid metabolism, coagulation and inflammation system. **Methods-** Eighty AMI patients were included prospectively. Blood were collected between 24h and 48h from the pain (acute phase), and 3 months post AMI (chronic phase), with 12-h fasting. These parameters were analyzed: glucose, cortisol, norepinephrine, hemoglobin glycated (HbA1c), insulin, minimally modified electronegative LDL, free fatty acids (FFA), adiponectin, factor VII coagulant, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, high sensitive C reaction protein (hsCRP), total cholesterol (c) and fractions and triglyceride. The relationships between glucose and continuous variables were assessed by Pearson's correlation coefficient (r) and multivariate analysis with linear regression. **Results-** At acute phase, glucose correlated significantly with HbA1c ($r=0.75$, $p<0.001$), insulin ($r=0.25$, $p<0.001$), FFA ($r=0.3$, $p=0.01$), adiponectin ($r=-0.22$, $p=0.05$), LDL-c ($r=-0.25$, $p=0.03$), VLDL-c ($r=0.24$, $p=0.03$) and triglyceride ($r=0.27$, $p=0.01$). In a multivariate model, variables correlated were: HbA1c ($p<0.001$), insulin ($p<0.001$), and FFA ($p=0.013$). At the chronic phase, glucose correlated significantly with cortisol ($r=0.31$, $p=0.01$), norepinephrine ($r=0.54$, $p<0.001$), HbA1c ($r=0.78$, $p<0.001$) and hsCRP ($r=0.46$, $p<0,001$). By multivariable analysis, only HbA1c ($p<0.001$) and norepinephrine ($p<0.001$) remained correlated. **Conclusion-** HbA1c was the main variable that correlated significantly and independently with glycemia at acute and chronic phases, suggesting that HG during AMI can represent an exacerbation of abnormal glucose metabolism previously not diagnosed.

Descriptors: acute myocardial infarction, hyperglycemia/pathophysiology, hemoglobin A glycosylated.

1 Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um importante fator de risco para o aparecimento e desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária. Além disso, pacientes diabéticos, em relação a não-diabéticos, têm mortalidade significativamente maior quando sofrem um infarto agudo do miocárdio (IAM)^{1,2,3}.

Por outro lado, a hiperglicemia em pacientes admitidos com IAM, independentemente de apresentarem história prévia de DM, também tem sido correlacionada a um aumento importante da mortalidade⁴. Alguns preferem o termo hiperglicemia de estresse, referindo-se à elevação da glicemia que ocorre de forma transitória durante períodos de estresse orgânico ou mental. Ocorre em pacientes diabéticos, também incidindo em pacientes sem história prévia de DM⁵.

1.1 DEFINIÇÕES

Não há consenso na literatura a respeito do valor “normal” da glicemia durante as doenças agudas. Na revisão sistemática feita por Capes et al nota-se grande variação na definição de hiperglicemia, sendo considerada

desde glicemia ≥ 110 até ≥ 180 mg/dL⁴, enquanto outros chegam a considerar valores >198 mg/dL⁶. Outra questão é que a grande maioria dos trabalhos utiliza a glicemia da admissão enquanto outros, a glicemia de jejum, não havendo normatização sobre qual seria a mais adequada. Num estudo que comparou a glicemia da admissão com a glicemia de jejum nas primeiras 24h em pacientes com IAM, demonstrou-se que a de jejum foi melhor preditora da mortalidade em 30 dias⁷.

Outro aspecto relevante, e também bastante recente, é que o comportamento da glicemia durante a hospitalização, como fator de risco, pode ser mais importante do que a glicemia basal isoladamente. Numa análise do banco de dados do estudo CARDINAL (“Complement and ReDuction of INfarct size after Angioplasty or Lytics”), demonstrou-se que, em pacientes sem história prévia de DM, além da glicemia basal, a redução da glicemia nas primeiras 24h foi determinante na mortalidade após 30 e 180 dias do IAM [razões de chance (HR) de 0,91; intervalo de confiança (IC) 95% 0,86-0,96; para cada redução de 10 mg/dL na glicemia neste período]⁸. Na mesma direção, Nicolau et al encontraram redução da mortalidade, em até 7,5 anos de seguimento, em pacientes que apresentavam diminuição do nível glicêmico durante a hospitalização em relação àqueles cuja glicemia se elevava [HR 1,58; IC 95% 1,2-2,06; nível de significância (p)=0,003], no modelo final ajustado para 18 variáveis prognósticas. Estes dados permaneceram similares quando se excluíram óbitos por infecção⁹.

Em 1997 houve uma revisão sobre as definições de DM e intolerância à glicose, desenvolvida pela “American Diabetes Association” (ADA)¹⁰, aceita posteriormente pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹¹ e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)^{12,13}. De acordo com essa classificação, são três os critérios para DM. O paciente que apresente qualquer um deles, isoladamente ou em conjunto, é considerado diabético: sintomas de poliúria, polidipsia, perda de peso e glicemia casual >200 mg/dL (determinada em qualquer período do dia, independente da dieta); glicemia de jejum \geq 126 mg/dL (em duas ocasiões diferentes); e glicemia >200 mg/dL após teste oral de tolerância à glicose (TOTG), ou seja, glicemia após 2h da ingestão de 75 g de glicose⁹. Por fim, ocorreu uma última revisão do “Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, considerando normal a glicemia de jejum <100 mg/dL ou TOTG com glicemia <140 mg/dL. Assim, foi definida como intolerância à glicose (ou pré-diabetes) a presença de glicemia de jejum \geq 100 mg/dL e <126 mg/dL, ou TOTG com glicemia entre 140 e 199 mg/dL¹⁴.

1.2 A HIPERGLICEMIA COMO FATOR DE RISCO NO IAM

Na década de 30, foram feitas as primeiras observações sobre a alta prevalência de glicosúria em pacientes com IAM e ausência de diagnóstico prévio de DM¹⁵. Desde então, várias publicações têm demonstrado a importância da hiperglicemia em pacientes com IAM e sua implicação na

evolução clínica a curto^{16,17,18,19,20,21} e longo prazos^{8,22,23,24,25}. Adicionalmente, demonstra-se em pacientes com IAM uma clara associação entre hiperglicemia, insuficiência cardíaca (ICC)^{16,21} e choque cardiogênico (CC)^{26,27,28}.

Há, na literatura, diferentes dados sobre a incidência da hiperglicemia em pacientes com IAM. Em revisão sistemática de artigos publicados entre outubro/1966 e setembro/1998 foram selecionados estudos de coorte e ensaios clínicos que analisaram o valor prognóstico da hiperglicemia basal em pacientes diabéticos ou não, em relação às taxas de ICC, CC e mortalidade intra-hospitalar. A proporção de pacientes que apresentavam hiperglicemia variou de 3% a 71% nos pacientes não-diabéticos e de 46% a 84% nos pacientes diabéticos. Esta variação ocorreu, fundamentalmente, porque o diagnóstico de hiperglicemia não foi uniforme nas diversas publicações. Dentre 1856 pacientes sem DM que apresentavam hiperglicemia, o risco relativo de mortalidade intra-hospitalar foi de 3,9 (IC 95% 2,9-5,4) em relação aos que não apresentaram hiperglicemia. Em 688 pacientes diabéticos, o risco relativo de óbito na presença de hiperglicemia foi de 1,7 (IC 95% 1,2-2,4). Associação entre hiperglicemia e ICC ou CC foi estudada em quatro dos artigos analisados. Hiperglicemia se associou de forma significativa a aumento do risco de ICC e CC em pacientes sem DM, não sendo observada esta associação em pacientes diabéticos⁴.

Outro importante estudo, envolvendo 1664 pacientes com IAM, comparou a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com ou sem história

prévia de DM e com ou sem hiperglicemia, definida como glicemia >198 mg/dL ou ≤198 mg/dL, respectivamente. Os autores classificaram os pacientes em 4 grupos: sem DM com glicemia ≤198 mg/dL (grupo 1), sem DM com glicemia >198 mg/dL (grupo 2), com DM e glicemia ≤198 mg/dL (grupo 3) e com DM e glicemia >198 mg/dL (grupo 4). Comparados ao grupo 1, a elevação da mortalidade hospitalar nos grupos 2, 3 e 4 foram, respectivamente, HR 2,44 (IC 95% 1,42-4,2; p=0,001); HR 1,87 (IC 95% 1,05-3,34; p=0,035) e HR 1,91 (IC 95% 1,16-3,14; p=0,011). Demonstraram assim, os autores, que a presença de hiperglicemia possui papel fundamental na evolução dos pacientes com IAM, independentemente da presença ou não de DM⁶.

Apesar de não haver unanimidade na literatura quanto ao nível mínimo a partir do qual a glicemia piora o prognóstico, como já referido anteriormente, publicações recentes sugerem que existe aumento de mortalidade a partir de níveis acima de 100-110 mg/dL. Numa análise de 688 pacientes com IAM, a mortalidade dos que apresentavam glicemia <100 mg/dL foi de apenas 5% e daqueles com glicemia >200 mg/dL de 17,7%. Analisando os quartis da glicemia entre 100-200 mg/dL, os seguintes índices de mortalidade hospitalar foram obtidos: primeiro quartil, 9%; segundo quartil, 10,3%; terceiro quartil, 12,8%; quarto quartil, 18,7% (p=0,002; HR 1,013 para cada incremento de 1mg/dL da glicemia)²⁰. O “The Cooperative Cardiovascular Project” examinou 141.680 pacientes idosos e, num seguimento de 1 ano, demonstrou aumento significativo da mortalidade, que variou entre 13% e 77% em 30 dias e entre 7% e 46% em 1 ano,

dependendo do grau da hiperglicemia. Em relação ao ponto de corte para hiperglicemia, os resultados foram na mesma direção do estudo anteriormente citado, com aumento da mortalidade a partir de nível glicêmico de 110 mg/dL na sub-população sem história prévia de diabetes e um limiar bem maior na população diabética.²⁹

Apesar do extenso número de trabalhos que demonstram a importância da hiperglicemia como fator prognóstico no IAM, não há consenso sobre os benefícios do seu tratamento, nem tampouco sobre o melhor protocolo a ser utilizado. O primeiro ensaio clínico que mostrou benefício da utilização da insulinoterapia de forma intensiva no controle da hiperglicemia foi o DIGAMI (“Diabetes and Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial”)³⁰. Num seguimento médio de 3,4 anos, o estudo encontrou mortalidade de 33% no grupo tratamento e 44% no grupo controle, com risco relativo de 0,72 (IC 0,55-0,92; $p=0,011$)³¹. Este mesmo grupo propôs o estudo DIGAMI 2, que, no entanto, não encontrou resultados semelhantes³². A duração média do estudo foi de 2,2 anos, e não houve diferença na mortalidade entre os grupos 1 (infusão insulina-glicose venosa por 24h, seguida de insulina subcutânea por 1 ano) e 2 (insulina-glicose venosa por 24h e tratamento convencional após) (HR 1,03; IC 95% 0,79-1,34; $p=0,831$), ou entre os grupos 2 e 3 (tratamento convencional apenas) (HR 1,23; IC 0,89-1,68; $p=0,203$). Entretanto, o DIGAMI 2 apresentou diversos problemas metodológicos, o que torna seus resultados, no mínimo, discutíveis. Talvez o mais importante deles seja o fato de que os investigadores não incluíram o

número de pacientes previsto inicialmente, o que diminuiu o poder estatístico do estudo para apenas 50%³².

Outro ponto importante a ser considerado é que a insulina, independente do controle glicêmico, poderia propiciar benefícios adicionais ao paciente com IAM por diferentes mecanismos, que incluiriam ação vasodilatadora, antiinflamatória, antioxidante, otimização da atividade fibrinolítica, inibição da lipólise, redução na liberação de ácidos graxos livres (AGL) e maior efetividade na oxidação da glicose, entre outros³³. Numa metanálise sobre a utilização da solução de glicose-insulina-potássio (GIK) no tratamento do IAM, reunindo 5000 pacientes, demonstrou-se redução de 18% na mortalidade (HR 0,82; IC 0,68-0,98; p=0,03)³⁴. Embasado nestes dados, foi realizado um grande ensaio clínico, randomizado e multicêntrico, envolvendo 20201 pacientes com IAM, para avaliar a ação da GIK nas primeiras 24h do IAM. Todavia, a infusão da GIK teve um efeito neutro na mortalidade (HR 1,03; IC95% 0,95-1,13; p=0,45), parada cardíaca (HR 0,93; IC 95% 0,74-1,17; p=0,51), choque cardiogênico (HR 1,05; IC95% 0,94-1,17; p=0,38) e re-infarto (HR 0,98; IC95% 0,82-1,17; p=0,81)³⁵. Essa ausência de benefícios com a utilização da solução GIK tem sido explicada pela maior incidência de hiperglicemia no grupo que utilizou GIK, o que neutralizaria os eventuais efeitos benéficos da mesma³⁵.

1.3 FISIOPATOLOGIA DA HIPERGLICEMIA DURANTE O IAM

1.3.1 Dados Clínicos

Estudos clínicos em pacientes com IAM submetidos a terapêuticas de recanalização sugerem que a hiperglicemia se associa a disfunção da microcirculação, o chamado fenômeno de “no-reflow”^{36,37}. Essa associação tem sido relacionada a um aumento na expressão de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) P-selectina e E-selectina, levando à aderência de neutrófilos em capilares e vênulas³⁸.

Por outro lado, a hiperglicemia funciona também como determinante do remodelamento ventricular, havendo demonstração de que a hiperglicemia basal ($p < 0,001$) e falência da reperfusão ao ECG ($p = 0,001$) se correlacionam de forma significativa e independente com dilatação do ventrículo esquerdo aos 6 meses pós-IAM³⁹.

1.3.2 Dados laboratoriais

Não estão totalmente esclarecidos quais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre hiperglicemia e aumento da morbi-mortalidade durante o IAM, tanto em pacientes diabéticos como nos não-diabéticos. Em estudo de revisão, Beckman et al concluem que as principais anormalidades metabólicas que acompanham o DM, levando à

disfunção vascular, são hiperglicemia, dislipidemia e resistência aumentada à insulina. O diabetes altera a função de múltiplas células, incluindo endotélio, células musculares e plaquetas⁴⁰.

A hiperglicemia crônica, encontrada nos pacientes diabéticos, contribui para a doença aterosclerótica por meio de múltiplos fatores, salientando-se:

- Redução da produção do óxido nítrico, por meio do bloqueio do óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), e conseqüente aumento do estresse oxidativo, especialmente da geração do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$)⁴¹.
- Hiperinsulinemia, pela resistência aumentada à insulina, estimula a liberação dos AGL do tecido adiposo, os quais ativam a sinalização por meio da proteína quinase C, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio. Assim, há também redução da produção e biodisponibilidade do óxido nítrico⁴².
- Dislipidemia, com redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), elevação de triglicérides e redução da adiponectina⁴³.
- A hiperglicemia induz à glicação do LDL-colesterol, tornando-o mais suscetível à oxidação e, conseqüentemente, mais aterogênico⁴⁴.
- Anormalidades do sistema de coagulação: ocorre aumento da agregabilidade plaquetária, com diminuição da fibrinólise, por meio de

aumento na produção do inibidor da ativação do plasminogênio tipo 1 (PAI-1)⁴⁵. Adicionalmente, ocorre elevação de fatores da coagulação como fibrinogênio, fator VII, fator VIII, fator Von Willebrand, maior expressão do fator tecidual e, por fim, decréscimo de anticoagulantes endógenos como antitrombina III e proteína C⁴⁶.

- DM como causa de inflamação vascular, sendo o inverso também verdadeiro. No “West of Scotland Coronary Prevention Study”, o aumento da proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) foi capaz de prever o risco de desenvolvimento de DM tipo 2. Além disso, contagem elevada de leucócitos foi preditora independente de maior resistência à insulina e desenvolvimento de DM tipo 2⁴⁷.

Entretanto, discute-se até que ponto tais mecanismos podem ser aplicados em pacientes portadores de coronariopatia aguda, uma vez que freqüentemente a hiperglicemia, nessa situação, é transitória.

Alguns mecanismos fisiopatológicos que participariam do desenvolvimento da hiperglicemia por ocasião do IAM têm sido descritos, e são sumarizados na seqüência. Saliente-se que tais mecanismos não são excludentes entre si, já que praticamente a totalidade das publicações analisa apenas um, ou alguns poucos concomitantemente.

Devido ao estresse físico e mental ocasionado ao organismo pelo IAM, desenvolvem-se reações endócrino-metabólicas que ocasionam

aumentos na liberação de cortisol e catecolaminas^{48,49}. Assim, aumentam os níveis da glicogenólise e gliconeogênese hepática, o que se associa à maior resistência à insulina e redução da sua produção pancreática, gerando ao final da cascata o desenvolvimento de hiperglicemia^{48,49}. Simultaneamente, ocorre aumento da lipólise, com liberação de AGL e, por conseqüência, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, que substitui a glicose pelo AGL como fonte energética⁵⁰.

Outra hipótese é que a hiperglicemia durante o IAM seria um marcador de alteração já existente no metabolismo da glicose, porém não diagnosticada previamente. Norhammar et al demonstraram em população com IAM, sem DM e com glicemia à admissão <200 mg/dL que, após a alta hospitalar, 40% tinham intolerância à glicose e 25% apresentavam DM não diagnosticado previamente⁵¹. Num estudo, utilizando dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) à admissão hospitalar e seguindo os pacientes por 5,5 anos, encontrou-se pior prognóstico (re-infarto ou morte) nos tercis mais altos da HbA1c, sendo esses achados independentes da presença ou não de história prévia de DM. Interessantemente, não houve correlação entre a glicemia da admissão e a HbA1c nos pacientes sem história prévia de DM, diferente do que ocorreu nos pacientes sabidamente diabéticos⁵². Ainda neste mesmo estudo, o estresse provocado pelo IAM foi estudado por meio da dosagem do cortisol, demonstrando-se perda do ritmo circadiano da liberação dessa substância, com níveis mais elevados no período noturno (22-4h). Mas, apesar desses achados, o cortisol da admissão teve

correlação com a glicemia da admissão, pico de CK-MB e prognóstico tardio dos pacientes⁵².

Recentemente, a “American Heart Association” publicou sua posição sobre o assunto “hiperglicemia na síndrome coronária aguda” (SCA). Em resumo, a despeito do fato de que muitos estudos documentaram a associação entre hiperglicemia e SCA, esta ainda é sub-valorizada e sub-tratada, em grande parte devido à falta de entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo mau prognóstico dos pacientes hiperglicêmicos durante as SCA⁵³.

Assim, o propósito fundamental da presente pesquisa foi estudar simultaneamente diversos mecanismos descritos individualmente na literatura, analisando, além de possíveis correlações entre os mesmos e o nível glicêmico obtido, também eventuais inter-relações que essas variáveis pudessem apresentar entre si. Com tal intuito, foram estudados marcadores do sistema neuro-humoral, metabolismo glicídico, lipídico, sistema de coagulação e inflamação.

2 Objetivos

2.1 PRIMÁRIOS

Estudar, durante o IAM, a correlação entre níveis glicêmicos e marcadores bioquímicos relacionados ao sistema neuro-humoral de estresse (cortisol e noradrenalina), metabolismo glicídico (HbA1c, insulina), metabolismo lipídico [LDL minimamente modificada eletronegativa, LDL(-), AGL e adiponectina], sistema de coagulação (PAI-1, fibrinogênio e fator VII) e inflamatório (PCRus).

2.2 SECUNDÁRIOS

2.2.1 Analisar o papel dos diversos marcadores na evolução clínica dos pacientes:

- Na mortalidade global;
- No desfecho composto de mortalidade, re-infarto, isquemia refratária com necessidade de re-intervenção de urgência/emergência e choque cardiogênico (MACE).

2.2.2 Análises de subgrupos:

- Sexo;
- Idade >65 ou ≤ 65 anos;
- Diabéticos e não diabéticos;
- IAM com ou sem supradesnível do segmento ST, ao ECG.

3 Casuística e Métodos

3.1 CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para o cálculo do tamanho da amostra, consideraram-se 11 fatores preditores dos níveis glicêmicos (HbA1c, insulina, cortisol, noradrenalina, LDL(-), AGL, adiponectina, PAI-1, fibrinogênio, fator VII da coagulação e PCRus) em um modelo de regressão linear múltipla, levando-se em conta 5% de erro tipo I, poder estatístico de 90% e efeito estimado de 0,35 (por convenção efeito de 0,02; 0,15; e 0,35 são considerados pequeno, médio e grande, respectivamente). O tamanho calculado da amostra foi de 72 pacientes⁵⁴.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o “software” SPSS 15.0 for Windows. Os dados descritivos são apresentados em médias e desvios-padrão (DP). Nas correlações univariadas empregou-se o teste de correlação de Pearson para variáveis quantitativas, teste t para amostras independentes (variáveis nominais) e teste t para amostras pareadas aplicado nas correlações entre as fases aguda e crônica (seguimento após 3 meses do IAM).

Para construção do modelo multivariado, foi utilizada regressão linear múltipla (variáveis quantitativas), regressão logística (variáveis qualitativas) e

modelo linear generalizado (quando as variáveis independentes incluídas foram quantitativas e nominais). Na comparação, em termos de área sob a curva, das variáveis que explicam a glicemia, foi construída curva de características operacionais (ROC). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes⁵⁵.

3.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos, prospectivamente, 80 pacientes com IAM, com ou sem supradesnível do segmento ST, admitidos no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), com 24h a 48h do início dos sintomas. Os pacientes foram selecionados após checagem dos critérios de inclusão e exclusão e aceitarem participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq), processo n°489/04, em 11 de agosto de 2004.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.3.1 Diagnóstico clínico, eletrocardiográfico e enzimático de IAM, de acordo com as rotinas da Instituição, que se baseia em definição proposta pelas sociedades norte-americana e europeia de cardiologia^{56,57}. O

diagnóstico de IAM (com ou sem supradesnível do segmento ST) era feito sempre que se detectava curva de CK-MB massa e/ou elevação de troponina (acima do percentil 99) e pelo menos um dos seguintes parâmetros:

- Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica;
- Desenvolvimento de novas ondas Q no eletrocardiograma (ECG);
- Alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia; (elevação ou depressão do segmento ST);
- Intervenção coronária percutânea.

3.3.2 Intervalo entre o início dos sintomas e a inclusão do paciente no estudo entre 24h e 48h.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Idade <21 anos ou >80 anos;
- Uso prévio de corticóide;
- Doença inflamatória crônica;

- Insuficiência renal crônica (clearance estimado de creatinina ≤ 60 mL/min). O clearance foi estimado conforme a equação de Cockcroft-Gault⁵⁸:

$$\frac{\{[140-\text{idade}] \times [\text{peso (Kg)}]\}}{\{72 \times [\text{creatina sérica (mg/dL)}] \times (0,85; \text{para sexo feminino})\}};$$

- Doença neurológica grave;
- Hipotireoidismo ou hipertireoidismo;
- Instabilidade hemodinâmica (Forrester modificado $>IIa$)^{59,60};
- Doença hematológica conhecida;
- Uso prévio de anticoagulante oral;
- Paciente submetido à trombólise química;
- Co-morbidade com expectativa de vida menor do que 6 meses.

3.5 MÉTODOS

Todas as amostras sanguíneas foram coletadas em duas ocasiões, a primeira na fase aguda do IAM, especificamente no período entre 24h e 48h do início da dor. A segunda coleta, a qual funcionou como dosagem de controle, foi realizada após 3 meses do IAM.

No preparo para coleta, os pacientes eram mantidos em jejum de 12h e deveriam permanecer em repouso mínimo de 30 minutos (exigido para

coleta de catecolaminas e cortisol plasmáticos), imediatamente antes da obtenção da amostra sanguínea.

3.6 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

As seguintes metodologias foram empregadas nas dosagens realizadas:

3.6.1 Glicose: foram coletados 5 mL de sangue em tubo com gel separador. A dosagem foi realizada imediatamente, por método enzimático de referência com hexoquinase. Foi utilizado o “kit Glucose HK Gen.3”, produzido pela Roche [Estados Unidos da América (EUA)], no equipamento automático Cobas Integra 700; ou o “kit Flex®Glucose”, produzido pela Dade Behring (EUA), no sistema Dimension®. O coeficiente de correlação de Pearson entre os dois “kits” é de 0,997. O valor de referência é de 70 mg/dL a 100 mg/dL. As determinações foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP.

3.6.2 Cortisol: foram coletados 5 mL de sangue em tubo com gel separador no horário das 8-10h. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas e o soro armazenado a -20 °C até o momento da dosagem. O cortisol foi dosado por método de fluoroimunoensaio de tempo resolvido, com “Kits AutoDelfia Cortisol”, produzido pela Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (Finlândia). O fluoroimunoensaio de tempo resolvido

em fase sólida é baseado na reação competitiva entre o cortisol marcado com európio e o cortisol da amostra por uma quantidade limitada de sítios de ligação dos anticorpos monoclonais específicos para cortisol. Após incubação e lavagem, uma solução de otimização dissocia os íons európio do cortisol marcado onde são formados quelatos fluorescentes. A fluorescência de cada poço da placa é então medida, e é inversamente proporcional à concentração de cortisol da amostra. O valor de referência para o cortisol sérico é de 7,29 µg/dL a 24,7 µg/dL. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular, LIM 42 da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP.

3.6.3 Noradrenalina: após repouso mínimo de 30min, 5 mL de sangue foram coletados e colocados em tubo contendo 100 µl de anticoagulante (Egta + glutathiona reduzida), sendo conservado em gelo. As catecolaminas, extraídas do plasma com óxido de alumínio (alumina), separadas em seguida por fase reversa, e quantificadas em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. O valor de referência para noradrenalina é de 40-268 pg/mL^{61,62}. As determinações foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP.

3.6.4 HbA1c: foram colhidos 3 mL de sangue em tubo com EDTA. A dosagem foi feita imediatamente, por método imunoturbidimétrico, utilizando “kit HBA1CII”, produzido pela Roche (EUA). As determinações foram realizadas em equipamento automático, Cobas Integra 700. O valor de referência é de até 4,8% a 5,9%. As determinações foram realizadas no

Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP. O cálculo do percentual da concentração da HbA1c é feito segundo o “National Glycohemoglobin Standardization Program” (DCCT/NGSP), utilizando a seguinte fórmula: correção⁶³:

$$\%HbA1c = [87,6 \times HbA1c \text{ (g/dL)} / Hb \text{ (g/dL)}] + 2,27.$$

3.6.5 Insulina: foram coletados 5 mL de sangue em tubo com gel separador. Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas e o soro armazenado a -20 °C até o momento da dosagem. A dosagem foi feita por ensaio fluoroimunométrico de tempo resolvido, com “Kits AutoDelfia Insulina”, produzidos pela Perkin Elmer Life and Analytical Sciences (Finlândia). O ensaio fluoroimunométrico é baseado na técnica de sanduíche, na qual dois anticorpos monoclonais são dirigidos contra determinantes antigênicos diferentes da molécula de insulina. A insulina das amostras padrões e controles reagem simultaneamente com os anticorpos imobilizados na fase sólida e com os anticorpos marcados com európio. Após incubação e lavagem, uma solução de “otimização” dissocia íons európio da insulina marcada na solução onde são formados quelatos fluorescentes. A fluorescência de cada poço da placa é medida e é diretamente proporcional à concentração de insulina da amostra. O valor de referência é de 2,34 µU/mL a 26,4 µU/mL. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular, LIM 42 da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP.

Foi calculada a resistência periférica à insulina (HOMA-IR), segundo a fórmula: glicemia de jejum (mg/dL) x insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$)/405.⁶⁴

3.6.6 LDL(-): foram coletados 3 mL de sangue em tubo com EDTA, centrifugado a 3000 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos. O plasma foi separado e adicionada solução antioxidante (5 μL de conservante para cada 1 mL de plasma). A solução adicionada às amostras é composta de antioxidante BHT (hidroxitolueno butilado) que inibe a oxidação da LDL in vitro. Também é composta dos inibidores de protease [aprotinina, benzamidina e PMSF (fenil-metilsulfonilfluoreto)] que inibem a degradação protéica (anticorpos e LDL). Em seguida, alíquotas de 0,5 mL foram congeladas em “ependorfs” e mantidas em congelador a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foram dosados os antígenos LDL(-) e anticorpos contra LDL(-). As dosagens foram realizadas por ELISA no Laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

ELISA para (-): placas de ELISA foram sensibilizadas com 50 μL /poço de anticorpo monoclonal anti-LDL(-) diluído em tampão carbonato bicarbonato 0,1M, pH 9,6 e incubadas overnight a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após a incubação, as placas foram lavadas 3 vezes com tampão PBS-Tween 0,05%, pH 7,4 (200 μL /poço). Em seguida foram adicionados 150 μL /poço de leite desnatado a 2% em tampão PBS-Tween 0,01%, permanecendo as placas por uma hora e meia em estufa a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após esse período, as placas foram lavadas como descrito anteriormente. Foram acrescentados

50 μL /poço das amostras diluídas 1:2000 em leite desnatado a 1% e incubou-se a placa por 1 hora e meia em estufa a 37 °C. As placas foram lavadas e então colocados 50 μL /poço de outro anticorpo monoclonal anti-LDL(-) marcado com biotina, sendo incubadas por 1h em estufa 37 °C. As placas foram lavadas e foram adicionados 50 μL /poço de Streptavidina conjugada à peroxidase diluída 1:80.000, em 1% de leite desnatado em tampão PBS-Tween 0,01% e incubadas por 1h em estufa 37 °C. Após esta etapa, as placas foram lavadas e a revelação ocorreu com 50 μL /poço de OPD em tampão citrato-fosfato, pH5,3. Depois de 15 minutos em estufa a 37 °C, a reação foi interrompida com ácido sulfúrico 2M e a leitura efetuada em leitor de microplacas (SpetraCount™, Packard) a 492 nm. A partir da absorbância média de cada amostra foram calculadas as concentrações de LDL(-) em U/L de proteína de acordo com a curva de calibração. A curva foi determinada plotando-se as concentrações dos padrões de LDL(-) versus a absorbância, de acordo com a equação: $y = a \times X + b$, onde “y” é a absorbância a 492 nm, “X” é a concentração em U/L de proteína de LDL(-), “a” é o coeficiente angular e “b” é o intercepto da reta.

ELISA para anti-LDL(-): placas de ELISA foram sensibilizadas com 1 μL /poço de LDL(-) em tampão PBS pH 7,4 e incubadas overnight a 4 °C. Após a incubação, as placas foram lavadas 3 vezes com tampão PBS-Tween 0,05%, pH 7,4; 200 μL /poço. Em seguida foram adicionados 150 μL /poço de leite desnatado a 2% em tampão PBS-Tween 0,01%, permanecendo por uma hora e meia em estufa 37 °C; após este período, as

placas foram lavadas como descrito anteriormente. Foram acrescentados 50 μL /poço das amostras diluídas 1:200 em 1% de leite desnatado em tampão PBS-Tween 0,01% e incubou-se a placa por 1 hora e meia em estufa a 37 °C. As placas foram lavadas e então colocados 50 μL /poço de anti-IgG humana conjugado a peroxidase, diluído 1:2500, incubando-se por 1h em estufa a 37 °C. A revelação foi feita com 50 μL /poço de OPD em tampão citrato-fosfato, pH 5,3. Depois de 15 minutos em estufa a 37 °C, a reação foi interrompida com ácido sulfúrico 2M e a leitura efetuada em leitor de microplacas (SpetraCount™, Packard) a 492 nm. O resultado foi expresso em $\mu\text{g/mL}$ de IgG anti-LDL(-) de acordo com a curva de calibração, a qual foi construída plotando-se as concentrações dos anticorpos de camundongo anti-LDL(-) versus a absorbância, de acordo com a equação: $y = a \times X + b$, onde “y” é a absorbância a 492 nm, “X” é a concentração em $\mu\text{g/mL}$ de anticorpos anti-LDL(-), “a” é o coeficiente angular e “b” é o intercepto da reta.

3.6.7 AGL: foram colhidos 3 mL de sangue em tubo seco e centrifugado a 3000 rpm, por 10min. Em seguida, alíquotas de 0,5 mL de soro foram separadas e congeladas em “ependorfs” e mantidas em congelador a -80 °C.

Os AGL foram dosados por método enzimático, colorimétrico, utilizando o “kit NEFA C” e “HR Series NEFA-HR (2)”, produzidos pela Wako Pure Chemical Industries Ltda (Japão). As determinações foram realizadas em analisador semi-automático U-2001UV/Vis, da marca “Hitachi”. O valor

de referência é de 0,1-0,6 mEq/L (para ambos os kits). As dosagens foram realizadas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor-HCFMUSP.

3.6.8 Adiponectina e PAI-1: foram colhidos 3 mL de sangue em tubo contendo citrato de sódio a 3,2% e centrifugadas a 3000 rpm, por 10 minutos. O plasma foi separado e centrifugado novamente a 3000 rpm, por mais 10 minutos, obtendo-se plasma pobre em plaquetas. Em seguida, alíquotas de 1 mL foram congeladas em “ependorfs” e mantidas em congelador a -80 °C.

As dosagens foram realizadas pelo método imunoenensaio multiplex, utilizando “kit human cardiovascular disease (CVD) panel 1 LINCOpex”, para dosagem simultânea do PAI-1 e adiponectina, produzido pela LINCO Research (EUA). As determinações foram feitas em equipamento automático Lincoplex 200.

Os “kits LINCOpex” utilizam a tecnologia “xMAP™” (“Multiple Analyte Profiling”), que envolve um processo exclusivo que cora internamente microesferas de poliestireno com dois fluorocromos espectrais distintos. Utilizando uma proporção precisa destes dois fluorocromos, foram criadas 100 conjuntos de esferas, cada uma com sua individualização baseada em um código de cor. Cada esfera é conjugada a um anticorpo analito específico. Utiliza-se então um anticorpo de detecção biotinilado que se liga ao analito específico e o resultado final é amplificado através de incubação com conjugado repórter estreptavidina-ficoeritrina. As microesferas são lidas no equipamento Lincoplex 200, através de sistema duplo de lasers que

incide sob as microesferas, à medida que estas fluem através do fluxo celular. Um feixe de laser detecta a microesfera (com um código de cor específica para o ensaio), enquanto o outro laser quantifica o sinal de repórter em cada microesfera. Assim, estas microesferas podem ser combinadas em um único poço de reação e podem dosar até 100 analitos simultaneamente.

Não há valores de referência estabelecidos, de modo que os resultados devem ser comparados com seus respectivos controles. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Genese Produtos Farmacêuticos e Diagnósticos Ltda.

3.6.9 Fibrinogênio: foram colhidos 3 mL de sangue em tubo contendo citrato de sódio a 3,2% e centrifugadas a 3000 rpm, por 10 minutos. O plasma foi separado e centrifugado novamente a 3000 rpm, por mais 10 minutos, obtendo-se plasma pobre em plaquetas. Em seguida, alíquotas de 1 mL foram congeladas em “ependorfs” e mantidas em congelador a -80 °C.

As dosagens foram realizadas pelo método imunoensaio singleplex, utilizando “kit human cardiovascular disease (CVD) SINGLEplex fibrinogen”, para dosagem de fibrinogênio, produzido pela LINCO Research (EUA). As determinações foram feitas em equipamento automático Lincoplex 200.

Não há valores de referência estabelecidos, assim os resultados devem ser comparados aos seus respectivos controles. As dosagens foram

realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Genese Produtos Farmacêuticos e Diagnósticos Ltda.

3.6.10 Fator VII da coagulação: foram colhidos 3 mL de sangue em tubo com citrato de sódio a 3,2% e centrifugadas a 3000 rpm, por 10 minutos. O plasma foi separado e centrifugado novamente a 3000 rpm, por mais 10 minutos, obtendo plasma pobre em plaquetas. Em seguida alíquotas de 1 mL foram congeladas em “ependorfs” e mantidas em congelador a -80 °C.

O fator VII foi dosado por método coagulométrico, utilizando o “kit AMAX factor VII deficient plasma”, produzido pela Trinity Biotech (USA). As determinações foram feitas utilizando-se analisador automático AMAX 190 – Trinity Biotech. O valor de referência é de 50% a 150%. A dosagem foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP.

3.6.11 PCRus: foram colhidos 5 mL de sangue em tubo com gel separador. A dosagem foi realizada utilizando-se dois métodos, de acordo com a rotina do laboratório. Inicialmente por método imunoturbidimétrico, utilizando o “kit C-Reactive Protein (Latex)”, produzido pela Roche (EUA). As determinações foram realizadas no equipamento Cobas Integra 700, sendo o valor de referência <5 mg/L. Posteriormente por método imunonefelométrico, com detecção ultra-sensível, utilizando “kit CardioPhase hsCRP”, da marca Dade Behring (EUA), em equipamento Dimension, sendo a referência também <5 mg/L. Ambas as dosagens foram realizadas no

Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP, e o coeficiente de correlação de Pearson entre os métodos é de 0,995.

Outras análises, que fazem parte da rotina da instituição, também foram correlacionadas com o perfil glicêmico dos pacientes. São elas: CK-MB massa, troponina I e perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL, LDL e VLDL-colesterol).

4 Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Entre junho/2005 e abril/2007, 80 pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes foram selecionados a partir da Unidade de Emergência ou diretamente na Unidade Coronária de Terapia Intensiva do InCor-HCFMUSP.

Dentre as características basais dos pacientes (tabela 1), a idade média (\pm DP) dos pacientes foi de $60,5\pm 10$ anos, sendo 81,3% do sexo masculino. A primeira coleta de sangue foi realizada, em média, 38 ± 8 horas a partir do início da dor, e a segunda coleta com 163 ± 46 dias da data do IAM. História prévia de DM esteve presente em 30% dos pacientes, e histórico familiar de DM em 46,3%.

4.2 MEDICAÇÕES E PROCEDIMENTOS EMPREGADOS

Dentre as medicações que os pacientes estavam utilizando no dia da coleta (tabela 2), destacam-se AAS (100%), heparina (81,3%), inibidor do receptor da glicoproteína IIb/IIIa (GIIb/IIIa) e/ou clopidogrel 96,3%, refletindo boas práticas clínicas no tratamento do IAM. A insulina foi empregada em um pequeno número de pacientes (11,3%), uma vez que a maioria dos indivíduos foi incluída quando ainda estava na Unidade de Emergência, onde o protocolo assistencial de controle intensivo da glicemia não estava implementado. No seguimento a longo prazo, 25% dos pacientes faziam uso de hipoglicemiante oral e 11,8% de insulina. Neste momento, 10 (14,9%) pacientes tinham glicemia ≥ 126 mg/dL e 39 (58,2%) tinham glicemia ≥ 100 mg/dL.

Tabela 1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo ⁽¹⁾

Dados demográficos	
Idade (anos)	60,5±10
Sexo	
Masculino	65 (81)
Feminino	15 (19)
Intervalo dor/inclusão no estudo (horas)	38±68
Intervalo dor/retorno (dias)	163±45
Histórico patológico progressivo	
Diabetes mellitus	24 (30)
Hipertensão arterial	62 (77)
Dislipidemia	44 (55)
Tabagismo	24 (30)
IAM	35 (43)
História Familiar	
Doença coronária	44 (55)
Diabetes mellitus	37 (46)
Dados clínicos	
Tipo de IAM	
Com supradesnível do ST	24 (30)
Sem supradesnível do ST	56 (70)
Localização do IAM	
Anterior	31 (39)
Outras	49 (61)
Exames complementares	
Pico CK-MB (mg/dL)	85±113
Troponina I (ng/mL)	25±38

⁽¹⁾ Variáveis contínuas são apresentadas em média±desvio-padrão e variáveis qualitativas como número (percentual).

IAM=infarto agudo do miocárdio; CK-MB=creatinquinase fração MB.

Tabela 2- Medicamentos e procedimentos utilizados durante a internação pelo IAM

Medicações utilizadas no dia da coleta inicial de sangue	N (%)
AAS	80 (100)
Enoxaparina	51 (63,8)
Heparina não-fracionada	14 (17,5)
Inibidor GPIIb/IIIa	52 (65)
Clopidogrel	25 (31,3)
Betabloqueador	67 (83,3)
Inibidor da ECA/BRA	68 (85)
Estatina	57 (71,3)
Insulina	9 (11,3)

Procedimentos utilizados na fase hospitalar	
Angioplastia primária	13 (16,3)
Angioplastia não primária	28 (35)
Cirurgia cardíaca	14 (17,5)

Medicações utilizadas no de seguimento	
AAS	58 (85,3)
Clopidogrel	12 (17,6)
Betabloqueador	55 (80,9)
Inibidor da ECA/BRA	75(88,2)
Bloqueador de cálcio	14 (20,6)
Estatina	52 (76,5)
Hipoglicemiante oral	17 (25)
Insulina	8 (11,8)

AAS=ácido acetil salicílico, GPIIb/IIIa=glicoproteína IIbIIIa, ECA=enzima de conversão da angiotensina, BRA=bloqueador do receptor da angiotensina.

4.3 CORRELAÇÕES ENTRE NÍVEIS DE GLICOSE E AS DIVERSAS VARIÁVEIS ESTUDADAS – ANÁLISES UNIVARIADAS

Nas análises de regressão lineares univariadas, correlações estatisticamente significativas foram detectadas entre glicemia e as seguintes variáveis (tabela 4): HbA1c ($r=0,75$; $p<0,001$), insulina ($r=0,25$; $p=0,02$), adiponectina ($r=-0,22$; $p=0,05$), AGL ($r=0,3$; $p=0,01$), LDL-colesterol ($r=-0,25$; $p=0,03$), VLDL-colesterol ($r=0,24$; $p=0,03$) e triglicérides ($r=0,27$; $p=0,01$) (figuras 1-7).

No seguimento de 3 meses, em que 68 dos pacientes iniciais tiveram amostras sanguíneas coletadas, as seguintes variáveis se correlacionaram de forma significativa com a glicemia de controle (C): HbA1c C ($r=0,78$; $p<0,001$), cortisol C ($r=0,31$; $p=0,01$), noradrenalina C ($r=0,54$; $p<0,001$) e PCRus C ($r=0,46$; $p<0,001$) (tabela 5). A comparação entre os níveis glicídicos obtidos durante as fases aguda e crônica mostrou correlação significativa ($p=0,02$), porém com coeficiente pobre ($r=0,28$).

Importante salientar que a única variável que apresentou correlação estatisticamente significativa com nível glicêmico em ambas as fases, aguda e crônica, foi a HbA1c. Ainda, a magnitude da correlação entre HbA1c e nível glicêmico, também em ambas as fases analisadas, foi bem mais robusta do que aquelas obtidas em outras correlações, como se pode notar pelos coeficientes de correlação apresentados.

Tabela 3- Análises univariadas das amostras colhidas na fase aguda do IAM (glicemia como variável dependente ⁽¹⁾)

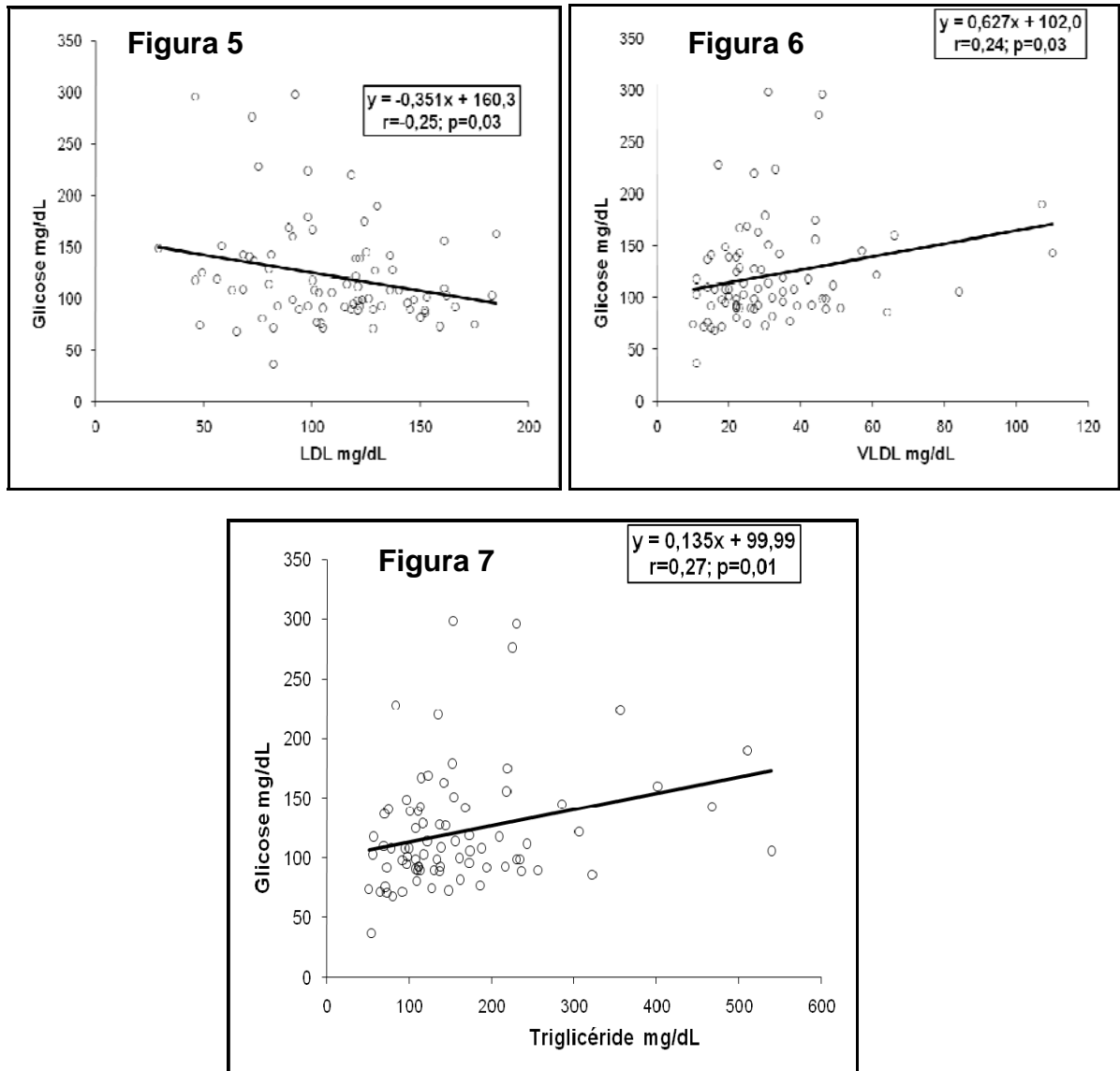
Variáveis independentes	Média	Desvio padrão	Coefficiente de correlação de Pearson	Significância (P)
Metas primárias				
Cortisol (µg/dL)	15,29	6,49	0,06	0,59
Noradrenalina (pg/mL)	383,97	250,09	-0,06	0,59
Hemoglobina glicada (%)	6,1	1,4	0,75	<0,001
Insulina (µU/mL)	10,68	8,48	0,25	0,02
LDL(-) antígeno (U/L)	11,82	10,27	0,02	0,86
LDL(-) anticorpo (µg/mL)	1,17	1,39	-0,02	0,85
AGL (mEq/L)	0,83	0,35	0,3	0,01
Adiponectina (ng/mL)	12,07	13,34	-0,22	0,05
PAI-1 (pg/mL)	22,88	13,3	-0,07	0,55
Fibrinogênio (ng/mL)	688,37	306,1	0,06	0,58
Fator VII (%)	71,94	18,56	-0,09	0,42
PCRus (mg/L)	29,18	40,84	-0,01	0,97
Metas secundárias				
CK-MB (ng/mL)	84,78	112,78	0,11	0,33
Troponina (ng/mL)	25,03	37,6	0,02	0,89
Colesterol total (mg/dL)	175,53	40,49	-0,14	0,2
LDL-colesterol (mg/dL)	109,72	34,9	-0,25	0,03
HDL-colesterol (mg/dL)	34,68	8,49	-0,016	0,15
VLDL-colesterol (mg/dL)	31,42	18,81	0,24	0,03
Triglicérides (mg/dL)	160,45	98,59	0,27	0,01

⁽¹⁾ Média±DP de glicemia=121,75±49,49 mg/dL.

IAM=infarto agudo do miocárdio, LDL(-)=lipoproteína de baixa densidade minimamente modificada eletronegativa, AGL=ácidos graxos livres PAI-1=inibidor do ativador do plasminogênio, PCRus=proteína C reativa ultra sensível, CK-MB=creatinquinase fração MB, HDL=lipoproteína de alta densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade.



Figuras 1 a 4 - Análises de correlação univariada entre glicose e hemoglobina glicada (figura1), insulina (figura 2), ácidos graxos livres (figura 3) e adiponectina (figura 4). Destaca-se a inclinação da linha de equação da figura 1, aproximando-se da linha de referência, ilustrando a forte correlação da glicose e hemoglobina glicada e a correlação negativa entre glicemia e adiponectina na figura 4.



Figuras 5 a 7 - Análises de correlação univariada entre glicose e LDL colesterol (figura 5), VLDL (figura 6) e triglicérides (figura 7). Observa-se correlação negativa entre glicose e LDL colesterol.

r =coeficiente de correlação de Pearson; LDL=lipoproteína de baixa densidade; VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade.

Tabela 4- Análises univariadas das amostras colhidas na fase crônica do IAM (glicemia C como variável dependente ⁽¹⁾)

Variáveis independentes	Média	Desvio padrão	Coefficiente de correlação de Pearson	Significância (P)
Metas primárias				
Cortisol C (µg/dL)	10,87	4,16	0,31	0,01
Noradrenalina C (pg/mL)	443,25	305,38	0,54	<0,001
Hemoglobina glicada C (%)	5,94	1,19	0,78	<0,001
Insulina C (µU/mL)	12,23	8,22	0,04	0,74
LDL(-) antígeno C (U/L)	15,08	13,07	-0,09	0,46
LDL(-) anticorpo C (µg/mL)	1,17	1,39	0,02	0,89
AGL C (mEq/L)	0,53	0,23	0,22	0,07
Adiponectina C (ng/mL)	27,3	64,56	0,49	0,07
PAI-1 C (pg/mL)	14,9	6,66	0,13	0,66
Fibrinogênio C (ng/mL)	360,62	106,58	-0,45	0,11
Fator VII C (%)	87,38	28,11	0,08	0,49
PCRus C (mg/L)	5,52	14,5	0,46	<0,001
Metas secundárias				
Colesterol total C (mg/dL)	165,77	40,38	-0,14	0,26
LDL-colesterol C (mg/dL)	100,58	35,73	-0,19	0,14
HDL-colesterol C (mg/dL)	38,85	10,27	-0,15	0,24
VLDL-colesterol C (mg/dL)	27,89	12,52	0,13	0,29
Triglicérides C (mg/dL)	139	62,84	0,13	0,3

⁽¹⁾ Média±DP de glicemia C=112,85±20,29 mg/dL.

C=controle, LDL(-)=lipoproteína de baixa densidade minimamente modificada eletronegativa, AGL=ácidos graxos livres, PAI-1=inibidor do ativador do plasminogênio, PCRus=proteína C reativa ultra sensível, HDL=lipoproteína de alta densidade, VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade.

4.4 COMPARAÇÕES ENTRE AS DOSAGENS OBTIDAS NAS FASES AGUDA E CRÔNICA DO IAM

A tabela 5 demonstra as comparações entre os resultados obtidos nas dosagens realizadas durante a fase aguda e no seguimento. Como se nota, não houve diferença estatisticamente significativa nos marcadores do metabolismo glicídico (glicemia, HbA1c e insulina inicial). Com referência aos neuro-hormônios, o cortisol sofreu uma redução significativa, ao contrário da noradrenalina, que aumentou no seguimento. Ainda, houve elevação do LDL(-) e do HDL e redução dos AGL, adiponectina e PCRus.

Em relação aos fatores de coagulação, ocorreu aumento significativo fator VII e fibrinogênio, mantendo-se estável o PAI-1. Pela possibilidade de que o uso de medicações anticoagulantes na fase aguda do IAM poderia influenciar tais resultados, analisamos a relação entre fator VII, PAI-1 e fibrinogênio com enoxaparina e heparina não-fracionada. Por meio do teste T para comparação de médias, foi evidenciada associação entre redução do fator VII e uso de heparina não-fracionada ($p=0,048$), assim como de enoxaparina ($p=0,003$). Não foram encontradas associações com PAI-1 ou fibrinogênio.

Tabela 5- Análises comparativas entre as dosagens na fase aguda e crônica

	Dosagem fase aguda	Dosagem fase crônica	Significância (P)
Glicose (mg/dL)	121,84 (±47,45)	109,63±35,5	0,31
Cortisol (µg/dL)	14,44±5,59	10,72±4,13	<0,001
Noradrenalina (pg/mL)	367,03±264,62	416,37±211,66	0,02
HBA1c (%)	6,06±1,48	5,90±1,19	0,32
Insulina (µU/mL)	11,15±9,07	12,53±8,37	0,06
LDL(-) antígeno (U/L)	11,54±10,55	15,33±13,47	<0,001
LDL(-) anticorpo (µg/mL)	1,25±1,51	1,39±2	0,62
AGL mEq/L	0,83±0,33	0,52±0,22	<0,001
Adiponectina (ng/mL)	11,87±12,65	14,23±8,45	<0,001
PAI-1 (pg/mL)	22,13±10,73	20,37±10,74	0,18
Fibrinogênio (ng/mL)	709±314,57	873,31±397,17	0,01
Fator VII (%)	73,3±16,61	88,54±28,17	<0,001
PCRus (mg/L)	21,58±24,2	3,81±7,3	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	172,41±40,79	165,22±38,92	0,165
LDL-colesterol (mg/dL)	107,1±35,09	100,17±34,72	0,179
HDL colesterol (mg/dL)	34,06±8,07	39,1±10,31	<0,001
VLDL-(mg/dL)	31,33±17,93	27,56±12,22	0,252
Triglicérides (mg/dL)	161,27±97,11	137,3±61,29	0,235

NOTA: os dados são apresentados em média±desvio-padrão

LDL(-)=lipoproteína de baixa densidade minimamente modificada eletronegativa, AGL=ácidos graxos livres, PAI-1=inibidor do ativador do plasminogênio, PCRus=proteína C reativa ultra sensível, HDL=lipoproteína de alta densidade, VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade.

4.5 ANÁLISES MULTIVARIADAS

Numa primeira análise multivariada, construiu-se um modelo de regressão linear que utilizou como entrada as variáveis que apresentavam na análise univariada correlações com $p \leq 0,15$. Foram elas: HbA1c, insulina, adiponectina, AGL, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides. Como se nota na tabela 7, as variáveis que mantiveram correlação significativa, agora independente, com nível glicêmico foram as seguintes:

- HbA1c ($p < 0,001$)
- Insulina ($p < 0,001$)
- AGL ($p = 0,013$)

Este modelo conseguiu prever a glicemia com um coeficiente de explicação (R^2) de 0,643.

Tabela 6- Análise multivariada (regressão linear "stepwise")⁽¹⁾

Variáveis preditoras	Parâmetro estimado	Erro padrão	Significância
HbA1c	23,00	2,34	<0,001
Insulina	1,50	0,41	<0,001
AGL	29,49	10,26	0,013

NOTA: Coeficiente de explicação (R^2)=0,643.

⁽¹⁾ Nível glicêmico como variável dependente.
HbA1c=hemoglobina glicada, AGL=ácidos graxos livres.

Numa segunda análise, avaliou-se a glicemia como variável dicotômica, usando a mediana da glicose como parâmetro divisor (97 mg/dL). Assim, utilizando modelo de regressão logística, as seguintes variáveis foram associadas com glicemia ≥ 97 mg/dL: HbA1c ($p=0,002$) e insulina ($p=0,018$). Em relação ao modelo inicial, os AGL não atingiram significância estatística. Como será visto adiante, na curva ROC esta foi a variável com associação mais fraca com a glicemia.

Numa última análise multivariada das dosagens na fase aguda (tabela 8), utilizando-se o modelo linear generalizado, incluiu-se, além das variáveis da tabela 7 (HbA1c, insulina e AGL), uma possível variável de confusão, a história prévia de DM. Entretanto, todas as variáveis mantiveram correlação significativa e independente com nível glicêmico, além de história prévia de DM, que também se correlacionou de forma significativa e independente com a variável dependente, glicemia.

Tabela 7- Análise multivariada (regressão linear generalizado) ⁽¹⁾

Variáveis preditoras	Parâmetro estimado	Significância
HbA1c	45,72	<0,001
Insulina	14,22	0,001
ÁGL	6,47	0,013
História prévia de DM	5,08	0,027

⁽¹⁾ Glicose como variável dependente.

HbA1c=hemoglobina glicada, AGL=ácidos graxos livres, DM=diabetes mellitus.

Por fim, construiu-se um modelo multivariado para estudar as variáveis analisadas durante a fase crônica, utilizando-se regressão linear (“stepwise”). A glicemia C foi a variável dependente e incluiu-se HbA1c C, cortisol C, noradrenalina C e PCRus C como variáveis independentes. Destas, HbA1c C e noradrenalina C foram as que se correlacionaram de forma significativa e independente com nível glicêmico C (tabela 8).

Tabela 8- Análise multivariada controles (regressão linear “stepwise”) ⁽¹⁾

Variáveis predictoras	Parâmetro estimado	Erro padrão	Significância
Noradrenalina C	0,05	0,01	< 0,001
HbA1c C	23,54	2,30	<0,001

NOTA: Coeficiente de explicação (R^2)=0,858.

⁽¹⁾ Variável dependente glicose C.

C=controle, HbA1c=hemoglobina glicada.

Nas análises de sub-grupos não foram encontradas diferenças significativas em relação ao sexo ($p=0,73$), idade ($p=0,27$) e presença de supradesnível do segmento ST ao ECG ($p=0,249$). Houve diferença estatisticamente significativa da glicemia nos pacientes diabéticos ($166,71 \pm 61,43$) e não diabéticos ($102,48 \pm 26,06$) ($p<0,001$). Deste modo, refizemos os modelos de análise multivariada dividindo os pacientes em diabéticos e não diabéticos. Naqueles sem história de DM a glicemia foi predita pela HbA1c ($p<0,001$) e insulina ($p<0,001$). Dentre os pacientes diabéticos a única variável preditora da glicose foi a HbA1c ($p=0,001$).

4.6 CURVA ROC

Na construção da curva ROC foram incluídas as variáveis correlacionadas com nível glicêmico, de forma independente. Analisando-se a área sob a curva, a qual representa a sensibilidade e especificidade de cada uma das variáveis incluídas determinar a glicemia, nota-se que, na fase aguda do infarto, que a HbA1c é aquela que melhor explica a glicemia.

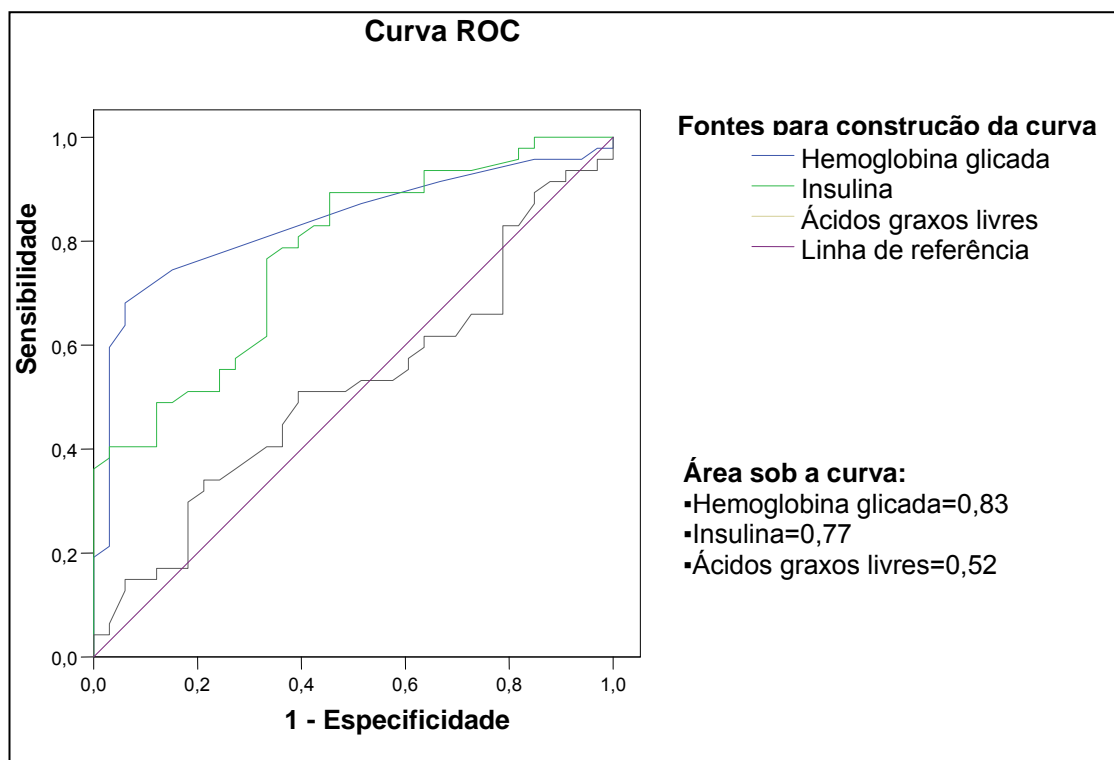


Figura 8 - Curva de características opcionais (ROC)

4.7 DESFECHOS CLÍNICOS

Não foi encontrada correlação entre hiperglicemia e eventos clínicos (tabela 9). Houve uma tendência de correlação entre hiperglicemia e óbito no seguimento, ou seja, entre a alta hospitalar e o retorno para a segunda coleta que, entretanto, não atingiu significância estatística ($p=0,08$). A ocorrência de sepse grave ou choque séptico foi associada à hipoglicemia, com média de glicemia de 66mg/dL nos pacientes com estas complicações infecciosas e 124 mg/dL naqueles sem tais complicações ($p=0,05$).

Importante salientar que este estudo envolveu um número pequeno de pacientes, o que impede qualquer conclusão definitiva em relação a possíveis correlações entre níveis glicêmicos e eventos clínicos. As análises haviam sido programadas como objetivos secundários no projeto de pesquisa.

Tabela 9- Desfechos clínicos hospitalares e no seguimento

	N (%)	Média±DP da glicemia		Significância
		Evento presente	Evento ausente	
Desfechos clínicos hospitalares				
Isquemia refratária ⁽¹⁾	6 (7,5)	103±32	123±50	0,34
Re-IAM	7 (8,8)	111±26	122±51	0,56
Choque cardiogênico	11 (13,8)	115±61	122±47	0,66
Óbito	4 (5)	108±36	122±50	0,58
MACE hospitalar ⁽²⁾	18 (22,5)	119± 50	123±50	0,76
Infecção	12 (15)	115± 58	122±48	0,66
Sepse grave/Choque séptico	3 (3,8)	66±27	124±49	0,05
Desfechos clínicos no seguimento (excluídos os hospitalares)				
Isquemia refratária	3 (3,8)	165±115	120±46	0,57
Re-IAM	2 (2,25)	211±122	119±46	0,48
Choque cardiogênico	0	–	122±49	–
Óbito	5 (6,3)	159±82	119±46	0,08
MACE no seguimento ⁽³⁾	9 (11,3)	157±83	117±42	0,19
MACE total ⁽⁴⁾	25 (31,3)	133±66	117±40	0,25

⁽¹⁾ Com necessidade de intervenção de urgência.

⁽²⁾ Somatório das complicações cardiovasculares hospitalares.

⁽³⁾ Somatório das complicações cardiovasculares no período de seguimento.

⁽⁴⁾ Somatório de todas as complicações cardiovasculares (hospitalares e no seguimento).

5 Discussão

Encontrou-se, durante a fase aguda do IAM, uma correlação independente da glicemia com HbA1c, insulina e AGL, num contexto onde fatores neuro-humorais, do metabolismo glicídico, lipídico, de coagulação e inflamatório foram estudados simultaneamente. Estes achados sugerem que estes três mecanismos fisiopatológicos seriam os mais importantes a explicar o pior prognóstico dos pacientes com IAM e hiperglicemia.

5.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS GLICÊMICOS E DE HbA1c

Essa associação levanta a hipótese de que as alterações glicêmicas, na fase inicial do IAM, poderiam representar uma doença crônica ainda não diagnosticada. Já há demonstrações na literatura de que o histórico de intolerância à glicose ou DM, por mecanismos já bem estabelecidos, acarretam pior evolução no quadro dos pacientes com IAM^{41,65,66,67,68,69,70}.

Soler e Frank, já em 1981, analisando 161 pacientes não diabéticos, admitidos em unidade coronária com dor torácica e suspeita de IAM, dosaram HbA1c buscando estudar a incidência de DM não diagnosticado.

Naquela ocasião os critérios para considerar presença de DM foram glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL e HbA1c $\geq 8,5\%$. Os autores encontraram incidência de 9% de DM previamente não diagnosticado entre os pacientes com IAM (8/93), e 12% entre os pacientes sem IAM (8/68). As dosagens foram repetidas 3 meses após o episódio agudo e os resultados se mantiveram inalterados⁷¹. Outros autores, estudando 26 pacientes com IAM, demonstraram que, dentre aqueles com glicemia à admissão hospitalar ≥ 180 mg/dL, 63% tinham DM; ao serem submetidos à TOTG 2 meses pós-IAM, 6% apresentaram intolerância à glicose. Curiosamente, todos os pacientes com TOTG alterado tinham tido HbA1c $>7,5\%$ na admissão, indicando DM pré-existente⁷². Ainda na década de 80 outros autores avaliaram, também por meio de TOTG e HbA1c, a possível presença de DM não diagnosticado. Dentre 214 pacientes avaliados inicialmente, foram analisados 19 (8,9%) que apresentavam ausência de história prévia de DM e glicemia à admissão ≥ 162 mg/dL. Destes, 15 pacientes sobreviveram por 2 meses quando foi realizado o TOTG. Como resultado, 9 (60%) tinham DM e 4 (27%) tinham intolerância à glicose. Dez (77%) dos 13 pacientes com alteração no TOTG haviam apresentado HbA1c elevada na admissão, indicando intolerância à glicose ou DM pré-existente⁷³.

Estes três artigos teriam sua aplicabilidade discutível nos dias atuais, pois, além das pequenas casuísticas, os critérios para DM e intolerância à glicose sofreram grandes alterações no decorrer dos últimos 20 anos. Entretanto, a nosso ver são muito importantes, pois foram os primeiros a levantar a hipótese de que talvez, no contexto do IAM, a hiperglicemia de

“estresse” estaria representando uma alteração crônica do metabolismo glicídico. O interesse pelo tema pode ser avaliado pelo número de publicações que se seguiram a esses estudos pioneiros^{74,75,76,77,78,79,80,81,82,83}. Desses, apenas um grupo japonês não encontrou correlação entre nível glicêmico à admissão e TOTG ($r=0,02$; $p=0,08$). Porém, a glicemia obtida à admissão se correlacionou com a glicemia de jejum e à HbA1c, colhidas ainda na fase aguda do infarto, ($r=0,50$, $p<0,001$ e $r=0,34$, $p=0,001$, respectivamente)⁷⁴. É importante salientar que nenhum dos estudos anteriormente citados avaliou possíveis correlações entre glicemia e HbA1c num contexto que incluísse outras variáveis que poderiam influenciar os resultados obtidos, como por exemplo fatores neuro-humorais (cortisol e noradrenalina), de coagulação, inflamatórios e extensão do IAM (pico de CK-MB).

Outro dado conflitante na literatura é o valor prognóstico da HbA1c, quando estudada em conjunto com a glicemia. Em estudo que avaliou a glicemia e a HbA1c na admissão de pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST ao ECG, os autores categorizaram a glicemia em <200 mg/dL e ≥ 200 mg/dL e a HbA1c em $<6\%$ e $\geq 6\%$. Os pacientes foram acompanhados por $1,6\pm 0,6$ anos. Por análise multivariada, a glicemia da admissão (OR 4,91; IC 95% 2,03-11,9; $p<0,001$), mas não a HbA1c (OR 1,33; IC 95%, 0,48-3,71; $p=0,58$) se associou de forma significativa com mortalidade aos 30 dias de seguimento. Excluindo-se mortalidade aos 30 dias, não houve correlação entre glicemia ou HbA1c e mortalidade a longo prazo⁸⁴. Por outro lado, na população do estudo OPTIMAAL, constituída por

pacientes com IAM complicado por ICC, foi dosada a HbA1c à admissão em 2841 pacientes. Na evolução de 2,5 anos, os pacientes com história de DM tiveram uma mortalidade global de 18% e, no grupo sem história de DM, os seguintes percentuais de óbito foram obtidos: 13% naqueles com HbA1c <4,9%; 17% naqueles com HbA1c entre 4,9% e 5,1%; 22% nos que apresentavam HbA1c >5,1% ($p<0,001$). Assim, a HbA1c mostrou-se um potente preditor de mortalidade, e um acréscimo de 1% na HbA1c na fase inicial do IAM resultou em um aumento de 24% na mortalidade tardia. Nos pacientes diabéticos a HbA1c não teve impacto na mortalidade⁸⁵.

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS GLICÊMICOS E DE INSULINA

A correlação positiva e independente da glicemia com insulina sérica sugere uma resistência aumentada à insulina nesta fase inicial do IAM. Esta correlação não foi encontrada ao se analisar a glicemia de controle no seguimento dos pacientes, sugerindo que se trata de um processo específico da fase inicial do IAM. Em uma publicação prévia que analisou especificamente a resistência à insulina, estudada por meio do modelo HOMA-IR⁶⁰, em pacientes não diabéticos com IAM, foram detectados dois grupos com características distintas. Um primeiro grupo apresentava resistência aumentada (IR), e outro, resistência normal à insulina (NIR). Neste estudo, demonstrou-se que o grupo IR apresentava HOMA-IR mais

elevado na admissão do IAM, e este decrescia para um valor basal até a segunda semana de evolução. Comparando o HOMA-IR do grupo com IR *versus* o NIR ao longo do tempo, foram obtidos os seguintes dados: admissão – $6,0 \pm 2,7$ vs. $1,1 \pm 0,3$ ($p = 0,006$); 1 semana – $3,0 \pm 1,4$ vs. $1,2 \pm 0,4$ ($p = 0,008$); 2 semanas – $2,1 \pm 0,8$ vs. $1,1 \pm 0,4$ ($p = 0,009$); 4 meses – $2,2 \pm 0,8$ vs. $1,1 \pm 0,4$ ($p = 0,02$). O HOMA-IR não apresentou variação no grupo NIR⁸⁶.

Entretanto, estes achados não são unânimes na literatura. Tenerz et al encontraram resultados diversos ao avaliarem 145 pacientes com IAM e sem histórico de DM. Não houve diferença na resistência à insulina entre a alta e seguimento de 3 meses. Também foi realizado TOTG ou teste da dosagem da glicemia após 60 minutos da ingestão de 75g de glicose (BG-60), na alta hospitalar, cujos resultados foram capazes de predizer o diagnóstico de diabetes ou intolerância à glicose em 3 meses⁸⁷.

Outros compararam pacientes sem história prévia de DM e com IAM, em relação a pacientes diabéticos sem IAM, avaliando a resistência à insulina (HOMA IR), PCRus, IL6 e adiponectina, na alta hospitalar e 3 meses após. Os pacientes foram submetidos ao TOTG na alta e no seguimento, e com base nos dados obtidos foram divididos em 3 grupos: diabéticos sem IAM (grupo controle), infartados com tolerância normal à glicose, e infartados com intolerância à glicose ou DM. Os pacientes diabéticos sem IAM apresentavam valor médio de HOMA IR significativamente maior que os pacientes com IAM ($p < 0,05$). Do mesmo modo, aqueles com IAM e intolerância à glicose ou DM (pelo TTG), tinham HOMA IR mais elevado

($p < 0,05$) que os pacientes com IAM e sem alterações do metabolismo da glicose. Estes resultados foram similares aos 3 meses de seguimento⁸⁸. Ainda nesse artigo, demonstraram-se níveis de PCRus e IL-6 significativamente maiores nos pacientes com IAM e intolerância a glicose ou DM, em relação àqueles com IAM sem alterações agudas do metabolismo da glicose ou nos controles diabéticos. Entretanto, estas diferenças não foram encontradas no seguimento de 3 meses⁸⁸. No presente estudo, resultados opostos foram obtidos, com a glicemia não se correlacionando com PCRus na fase inicial do IAM ($r = -0,01$; $p = 0,97$), ao contrário da fase crônica, onde foi encontrada correlação significativa ($r = 0,46$; $p < 0,001$). Uma vez que a relação entre glicemia e fator inflamatório já é bem estabelecida em pacientes diabéticos cronicamente analisados⁴¹, acreditamos que nossos resultados sejam mais compatíveis do que os anteriormente citados.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS GLICÊMICOS E AGL

Idealmente, quando se analisam níveis de AGL, o uso da heparina deve ser evitado, pois estimula a lipase lipoprotéica, aumentando os níveis séricos dos AGL⁸⁹. Todavia, é eticamente inviável excluir o uso da heparina no tratamento do IAM, o que, portanto, não foi feito no presente estudo. Entretanto, como uma eventual correlação entre nível glicêmico e AGL significaria um aumento adicional dos AGL (além daquele ocasionado pela

heparina), acredita-se que a utilização de heparina não inviabiliza os resultados aqui obtidos.

A associação entre glicemia e AGL pode ser consequência de alterações metabólicas agudas que ocorrem durante o IAM. Os primeiros trabalhos científicos sobre os efeitos dos AGL no IAM foram desenvolvidos por Opie, utilizando modelos animais. Nestes estudos o autor demonstrou que, em modelos de oclusão coronária em ratos, havia aumento das catecolaminas, que estimulavam os receptores beta-adrenérgicos periféricos, causando mobilização de AGL e diminuindo o potássio sérico. Elevados níveis de AGL, por sua vez, associaram-se a aumento na liberação de enzimas marcadoras de necrose miocárdica e favoreceram o desenvolvimento de arritmias^{90,91}. Porém, o próprio autor chama a atenção para que não se transponham estes dados iniciais para o modelo humano, uma vez que, no homem, determinadas intervenções terapêuticas, como o uso de betabloqueadores, podem modificar estes mecanismos. Após a publicação desses estudos pioneiros, outros vêm consolidando a demonstração da utilização dos AGL pelo miocárdio, durante a fase aguda de isquemia, também em pacientes. Entre outros achados importantes, foi identificada a “heart-type fatty acid-binding protein” (H-FABP), a qual tem sido utilizada inclusive como um biomarcador precoce de isquemia miocárdica, com aplicabilidade clínica no diagnóstico das síndromes coronarianas agudas^{92,93}.

Hoje existe o entendimento de que, durante o IAM, o aumento da resistência à insulina prejudica a captação da glicose pelo miocárdio, sendo então os AGL mobilizados como fonte energética pelo mesmo⁴⁴. A substituição da glicose pelos AGL como matéria prima no IAM leva a uma menor geração de energia para o miocárdio isquêmico, além de acarretar alterações eletrolíticas relacionadas ao potássio e cálcio, que freqüentemente levam a arritmias cardíacas potencialmente fatais^{44,94,95}.

5.4 CORRELAÇÕES ENTRE NÍVEIS GLICÊMICOS E OUTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS

No presente estudo não se demonstrou associação entre glicemia e hormônios relacionados ao estresse na fase aguda do IAM; porém, a glicemia esteve correlacionada tanto com o cortisol quanto com a noradrenalina, na análise realizada durante a fase crônica (3 meses) pós-IAM. Já é bem conhecida a influência do estresse crônico no sistema nervoso autonômico, aumentando liberação de catecolaminas, e na disfunção do eixo HHA⁹⁶. A elevação dos níveis de cortisol está implicada no desenvolvimento de obesidade visceral, que por sua vez leva a um aumento da resistência à insulina, hiperglicemia e DM⁹⁷.

Ainda, no presente estudo, não foram encontradas correlações significativas entre glicemia e os fatores de coagulação analisados, seja na fase aguda, seja no seguimento dos pacientes. Além disso, demonstrou-se

elevação dos níveis de fator VII e fibrinogênio, após a alta hospitalar. Tal comportamento pode estar relacionado ao uso de anticoagulantes no tratamento inicial do IAM, inibindo a tendência natural de ativação do sistema de coagulação que ocorre nesta fase⁴⁵.

Outro dado já relatado na literatura é a ausência da associação entre glicemia e tamanho do IAM, representado pelos marcadores de necrose miocárdica, CK-MB e troponina I, também encontrado no presente material^{98,99,100}.

Quanto aos fatores relacionados ao metabolismo lipídico, houve correlações estatisticamente significativas e negativas, nas análises univariadas, entre níveis glicêmicos e de adiponectina, LDL-colesterol e HDL-colesterol, encontrando-se ainda correlações significativas e positivas com os níveis de triglicérides e VLDL. Entretanto, nenhuma destas associações manteve-se nos modelos ajustados. Durante qualquer injúria tecidual, como a que ocorre no IAM, ocorrem alterações nas proteínas plasmáticas, constituindo a chamada resposta de fase aguda. As variações nos lípides e lipoproteínas após o IAM se manifestaram precocemente, já no momento em que ocorria a primeira coleta de sangue no presente estudo^{101,102}. Há redução máxima do colesterol total, em até 47%, em torno do 4º-5º dia. Também ocorre diminuição do LDL e HDL-colesterol e aumento de triglicérides em 48%, 32% e 58% respectivamente, com nadir no 7º dia pós-IAM^{91,103}. Os níveis dessas variáveis costumam retornar aos seus valores basais 2 meses pós-IAM⁹¹. Assim, em nossa coleta de controle, que

foi realizada após 3 meses do IAM, não houve qualquer influência dos fatores que atuam na fase inicial do IAM.

A adiponectina é uma proteína derivada dos adipócitos, que se apresenta reduzida nos obesos. Estudos epidemiológicos prospectivos têm mostrado que concentrações elevadas de adiponectina estão associadas a maior sensibilidade à insulina e reduzido risco de DM tipo 2, aparentemente de forma independente da obesidade e outros potenciais fatores de confusão¹⁰⁴. Utilizando-se banco de amostras de sangue colhidas entre 1978-80, foram encontradas correlações significativas (todas $p < 0,001$) positiva entre adiponectina e HDL ($r = 0,33$), e negativas com PCRus ($r = -0,21$) e índice de massa corpórea ($r = -0,21$). Entretanto, a mesma publicação não demonstrou associação entre níveis de adiponectina e desenvolvimento de doença arterial coronária (OR 0,89; IC 95% 0,67-1,18)¹⁰⁵. Comparando a dosagem da adiponectina em 325 pacientes com angina estável, angina instável e IAM sem supradesnível do segmento ST, encontrou-se associação inversa entre níveis de adiponectina e mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardíaca e IAM. A sobrevida em 24 meses nos diferentes tercis da adiponectina foi de: 95% no primeiro tercil ($\leq 4,431$ mg/L); 90,4% no segundo tercil ($>4,431$ e $\leq 8,008$ mg/L) e 83,5% no último tercil ($>8,008$ mg/L) ($p = 0,0232$)¹⁰⁶.

Apesar de não estar correlacionada com a glicemia, a LDL(-) apresentou uma redução significativa de seus níveis durante a fase aguda do IAM, o que não foi visto com os níveis de LDL-colesterol. São

relativamente recentes as metodologias para dosagem da LDL(-), seja com detecção de seus antígenos, ou dos anticorpos anti-LDL(-). Numa pesquisa que objetivou determinar a relação temporal entre anticorpos anti-LDL(-) e as diversas fases após o IAM, observaram-se níveis mais elevados dentro de 48h do IAM, com queda significativa em até 1 ano de acompanhamento. Estes autores fizeram a determinação do malondialdeído-LDL anticorpo, utilizando metodologia de ELISA¹⁰⁷. Um segundo estudo, com o mesmo objetivo de avaliar as alterações agudas da LDL(-), encontrou resultados diferentes. Foram feitas dosagens seriadas da LDL(-) em pacientes com IAM, angina instável, angina estável, cinecoronariografia normal e indivíduos saudáveis, colhendo-se amostras sanguíneas quando da inclusão do paciente no estudo, e após 30, 120 e 210 dias. As dosagens foram realizadas por ELISA por quimioluminescência. Na coleta basal, os pacientes com IAM tiveram os mais altos títulos de anticorpos ($p < 0,001$). Em 30 dias, a média de anticorpos IgM contra LDL(-) aumentou, respectivamente, 48% ($p < 0,001$) e 20% ($p < 0,001$), nos pacientes com IAM e angina instável; nos outros grupos não foram detectadas diferenças significativas¹⁰⁸. Assim, nota-se que ainda há muita controvérsia nos estudos sobre LDL(-), que empregam metodologias laboratoriais variadas, o que contribui de maneira importante para as divergências nos resultados.

5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresenta algumas limitações, como por exemplo o fato de que as coletas da fase aguda do infarto foram feitas entre 24-48h do início dos sintomas, o que pode ter influenciado as dosagens do perfil lipídico dos pacientes. Por outro lado, as dosagens dos fatores de coagulação e dos AGL, na fase aguda do infarto, podem ter sido influenciadas pelo uso de heparina. Finalmente, a metodologia empregada para a dosagem da LDL(-) foi desenvolvida e validada no Laboratório de Bioquímica Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, limitando ainda sua reprodutibilidade.

Por outro lado, ao que seja do nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a analisar, simultaneamente, correlações entre nível glicêmico e marcadores bioquímicos relacionados ao sistema neuro-humoral de estresse (cortisol e noradrenalina), metabolismo glicídico (HbA1c, insulina), metabolismo lipídico (LDL(-), AGL, adiponectina, colesterol total e frações e triglicérides), sistema de coagulação (PAI-1, fibrinogênio e fator VII) e inflamação (PCRus ultra-sensível), durante a fase aguda do IAM e no seguimento após 3 meses.

6 Conclusões

- 6.1 Durante a fase aguda do infarto, as variáveis que se correlacionaram com nível glicêmico, significativa e independentemente foram HbA1c, insulina e AGL, sugerindo uma resistência aumentada à insulina, gerando hiperglicemia e maior liberação de AGL, como principais mecanismos da geração de hiperglicemia.
- 6.2 HbA1c foi a única variável que se correlacionou de forma significativa e independente com nível glicêmico tanto na fase aguda quanto na crônica, sugerindo que a hiperglicemia, durante a fase precoce do IAM poderia representar uma manifestação de alteração crônica no metabolismo glicídico, não diagnosticada previamente ao episódio isquêmico miocárdico agudo.

7 Referências

1. Kannel WB, MacGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-38.
2. Malberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 1988;9:259-64.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-y cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
4. 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;355:773-78.
5. Mc Cowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin*. 2001;17:107-24.
6. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-54.

7. Suleiman M, Hammirman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon U, 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;111:754-60.
8. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27:1289-97.
9. Nicolau JC, Truffa RAM, Baracioli LM, Ladeira RT, Giraldez RR, Serrano Jr CV, et al. The importance of sequential glucose dosages during hospitalization in the long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(Abstract Suppl):218. (Presented at World Congress of Cardiology;2006 September 2-6; Barcelona, Spain. Abstracts.
10. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
11. World Health Organization: *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Organization. 1999.
12. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2003.

13. Brazilian Society of Diabetes. I Brazilian Guidelines for Diabetes (Part I). *Int J Atheroscler*. 2006;1(3):177-210.
14. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-67.
15. Cruikshand N. Coronary thrombosis and myocardial infarction with glycosuria. *BMJ*. 1931;1:618-19.
16. Lakhdar A, Stromberg P, McAlpine SG. Prognostic importance of hyperglycaemia induced by stress after acute myocardial infarction. *BMJ*. 1984;288:288.
17. Oswald GA, Smith CCT, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ*. 1986;293:917-22.
18. Tansey MJ, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 1986;2:326-31.
19. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1989;64:885-88.
20. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulchy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1991;14:58-60.

21. Ladeira RT, Nicolau JC, Gomes EP, Baracioli LM, Ferri LAF, Feitosa-Filho GS. Impacto da hiperglicemia de estresse na mortalidade do infarto agudo do miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16(2):35. (Apresentado no XXVII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 25-27 de maio de 2006; Campos do Jordão, São Paulo, Brasil. Resumo das Comunicações).
22. Norhammer AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827-31.
23. Bolk J, Ploeg Tj van der, Cornel JH, Arnold AER, Sepers J, Umans VAWM. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Inter J Cardiol*. 2001;79:207-14.
24. Stranders I, Michaela D, Gelder RE van, Spruijt HJ, Twisk JWR, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004;164:982-88.
25. Nicolau JC, Truffa RAM, Gaz MVB, Karbstein R, Lima F, Baracioli LM, et al. The prognostic value of baseline glucose is related mainly to the early phase after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(Abstract Suppl):220. (Presented at World Congress of Cardiology; 2006 September 2-6; Barcelona, Italy. Abstracts).
26. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S and the SPRINT Study Group. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors and outcome. *Am J Med*. 1993;94:265-73.

27. Ladeira RT, Nicolau JC, Gomes EP, Baracioli LM, Bellelis P, Brito HP, Baracioli LM, et al. Correlação entre hiperglicemia e choque cardiogênico no infarto agudo do miocárdio. (Apresentado no VIII Congresso Paulista de Terapia Intensiva e VII Forum Latino-Americano de Ressuscitação Cardiopulmonar e Emergência; 9-12 de abril de 2003; São Paulo, São Paulo, Brasil. *Anais do Congresso*)
28. Zeller M, Cottin Y, Brindisi M-C, Dentan G, Laurent Y, Janin-Manificat L, et al. Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:308-12.
29. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111:3078-86.
30. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, 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. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:57-65.
31. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ.* 1997;314:1512-15.
32. Malmberg K, Rydén 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;26:650-61.

33. Groeneveld ABJ, Beishuizen A, Visser FC. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Critical Care*. 2002;6:102-5.
34. Yusuf S, Mehta SR, Díaz R, et al. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: the CREA and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low-molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:1068-78.
35. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;293:437-46.
36. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1-7.
37. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005;150:814-20.
38. Omi H, Okayama N, Shimizu M, Okouchi M, Ito S, Fukutomi T, Itoh M. Participation of high glucose concentrations in neutrophil adhesion and surface expression of adhesion molecules on cultured human endothelial cells: effect of antidiabetic medicines. *J Diabetes Complications*. 2002;16:201-8.

39. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JAF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2007;21:294-9.
40. Beckman JA, Creager KA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
41. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone Mt, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:567-74.
42. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996;28:120-26.
43. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-99.
44. Jianying Z, Ren S, Sun D, Shen GX. Influence of glycation on LDL-Induced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1140-48.

45. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000;282:221-8.
46. Festa A, Ralph D'Agostinho, Mykkänen, L, Russell PT, Zaccaro DJ, Hales NC, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:562-68.
47. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1071-7.
48. Stubbs PJ, Laycock J, Zadeh A, Carter G, Noble MIM. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin Science*. 1999;96:589-95.
49. Oswald GA, Smith CCT, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ*. 1986;293:917-22.
50. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. 1994;343:155-58.
51. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamstin, 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. *Lancet*. 2002;359:2140-44.

-
52. Tenerz A, Nilsson G, Forberg R, Öhrvik J, Malmberg K, Berner C, Leppert J. Basal Glucometabolic status has an impact on long-term prognosis following an acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *J Inter Med.* 2003;254:494-503.
 53. 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;117:1610-19.
 54. Dupont WD, Plummer WD Jr. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials.* 1998;19:589-601.
 55. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 4 ed. New York: Duxbury Press; 1994. p.1-896.
 56. *Rotinas nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.* Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004. p.1-34.
 57. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. (2000) Myocardial infarction redefined- a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *JACC* 36:959-69.
 58. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31.

59. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Eng J Med*. 1975;295(24):1356-62.
60. Nicolau, J.C.; Serrano, C.V., Jr.; Garzon, S.A.; Ramires, J.A. Prognosis of acute myocardial infarction in the thrombolytic era: medical evaluation is still valuable. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:569-76.
61. Davies CL, Molyneux SC. Routine determination of plasma catecholamines using reversed-phase, ion-pair high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatography*. 1982;231(1):41-51.
62. Bouloux P, Perrett D, Besser GM. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ann Clin Biochem*. 1985;22:194-203.
63. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care*. 2002;25:275-78.
64. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-19.
65. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;322:1769-74.

-
66. Heywood DM, Mansfield MW, Grant PJ. Factor VII gene polymorphisms, factor VII: C levels and features of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 1996;75: 401-6.
 67. Colwell J. Pathogenesis of vascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2000;2:S19-S24.
 68. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA.* 2002;87:2570-81.
 69. Grant PJ. The genetics of atherothrombotic disorders: a clinician's view. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1381-90.
 70. Berry C, Tardif J-C, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:631-42.
 71. Frank S, Soler NG. Value of glycosylated hemoglobin measurements after acute myocardial infarction. *JAMA.* 1981;15:1690-3.
 72. Husband DJ, Alberti KG, Julian DG. "Stress" hyperglycaemia during acute myocardial infarction: indicator of pre-existing diabetes? *Lancet.* 1983;2:179-81.
 73. Madsen JK, Haunsoe S, Helquist S, Hommel E, Malthé I, Pedersen NT, et al. Prevalence of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1986;220:329-32.
 74. Urberg M, Fleming P, Rajdev K. Glycosylated hemoglobin in acute myocardial infarction. *J Fam Pract.* 1990;30:215-6.

-
75. Jermendy C, Szelenyi J, Davidovits Z, Sebo J, Bodonui A. Study of the origin of hyperglycemia in acute myocardial infarct. *Orv Hetil.* 1992;133:3247-51.
 76. Chowdhury TA, Lasker SS. Elevated glycosylated haemoglobin in non-diabetic patients is associated with an increased mortality in myocardial infarction. *Postgrad Med J.* 1998;74:480-1.
 77. Tenerz A, Lonnberg I, Berne C, Nilsson G, Leppert J. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2001;22:1102-10.
 78. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140-4.
 79. Tenerz A, Nilsson G, Forberg R, Ohrvik J, Malmberg K, Berne C, Leppert J. Basal glucometabolic status has an impact on long-term prognosis following an acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *J Intern Med.* 2003;254:494-503.
 80. Hadjadj S, Coisnet D, Mauco G, Ragot S, Duengler F, Sosner P, et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med.* 2004;21:305-10.
 81. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, et al. Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based control. *J Intern Med.* 2004;256:288-97.

82. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, From-Attebring M, Sjolund H, Gudbjornsdottir S, et al. Association between glycometabolic status in the acute phase and 21/2 years after an acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40:145-51.
83. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*. 2006;27:2413-19.
84. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJG, Timmer JR, van't Hof AWJ, Dambrink LD, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. *The Neth J Med*. 2007;65:95-100.
85. Gustafsson I, Kistorp CN, James MK, Faber JO, Dickstein K, Hildebrandt PR. Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A1c is associated with a poor outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;154:470-6.
86. Nishio K, Shigemitsu M, Kusuyama T, Fudui T, Kawamura KI, Itoh S, Konno N, Katagiri T. Insulin resistance in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *CRM*. 2006;7:54-60.
87. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Rydén L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2770-76.

88. Choi KM, Lee KW, Kim SG, Kim NH, Park CG, Seo HS, et al. Inflammation, insulin resistance, and glucose intolerance in acute myocardial infarction patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:175-80.
89. Dole VP, Meinertz H. Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissue. *J Biol Chem.* 1960;235:2595-9.
90. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol.* 1975;36:938-53.
91. Opie LH. Sympathetic stimulation of ischemic myocardium: role of plasma free fatty acids and potassium. *J cardiovasc Pharmacol.* 1988;12:S31-8.
92. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognosis marker in acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2003;99:96-104.
93. Azzazy HME, Pelsers MMAL, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem.* 2006;52:19-29.
94. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99:15b-26b.
95. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115:e436-e439.

96. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53:865-71.
97. Rosmond R. Stress induced disturbances of HPA axis: a pathway to type 2 diabetes? *Med Sci Monit.* 2003;9:RA35-39.
98. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care.* 1991;14:758-60.
99. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, Spruijt H, Twisk JWR, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004;164:982-88.
100. Li L, Guo YH, Gao W, Guo LJ. The prognostic value of admission blood glucose level in acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;45:25-9.
101. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:933-40.
102. Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, Merlini PA, Mocarelli P, Fabbri G, et al (LATIN Investigators). Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial. *Ital Heart J.* 2002;3:587-92.
103. Klein S, Peters EJ, Shangraw RE, Wolfe RR. Lipolytic response to metabolic stress in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1991;19:776-9.

104. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, Yeh J, Best LG. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25: e15-e16.
105. Sattar N, Goya W, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease. A prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2006;114:623-29.
106. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J.* 2006;25:2300-09.
107. Ryan M, Owens D, Kilbride B, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. *QJM.* 1998;91:411-5.
108. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:360-70.

Apêndices



DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11.08.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **489/04**, intitulado: "Hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio: mecanismos fisiopatológicos e implantações prognósticas" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

Pesquisador(a) Executante: Dra. Renata Teixeira Ladeira

CAPPesq, 11 de Agosto de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/10/06, **APROVOU** a **Emenda 1**, Versão datada de 14/08/06 referente ao Protocolo de Pesquisa nº **489/04**, intitulado: "Hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio: mecanismos fisiopatológicos e implicações prognósticas" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. JOSÉ CARLOS NICOLAU**

CAPPesq, 11 de Outubro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa



APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 05.01.07, **APROVOU** *ad-referendum* **Emenda nº 2** datada de **03.11.06** referente ao Protocolo de Pesquisa nº **489/04**, intitulado: **"HIPERGLICEMIA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: CORRELAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS"** apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INCOR.**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. JOSÉ CARLOS NICOLAU**

Pesquisador (a) Executante: **DRA. RENATA TEIXEIRA LADEIRA**

CAPPesq, 05 de janeiro de 2007.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **HIPERGLICEMIA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS.**

PESQUISADOR: Dra. Renata Teixeira Ladeira

CARGO/FUNÇÃO: Estagiaria

.. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 93268

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas (UCCA) – InCor-HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa : você está sendo convidado a participar desta pesquisa por estar sofrendo um ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio). Observou-se que alguns pacientes, durante o estresse do infarto, desenvolvem hiperglicemia (presença de açúcar alto no sangue). Porém, não está bem estabelecido se a hiperglicemia é apenas consequência do estresse do infarto ou se poderá acarretar prejuízo para recuperação do paciente. Desta forma se faz necessário um estudo mais aprofundado para avaliar as causas e os resultados desta hiperglicemia durante o estresse do infarto.

Caso você não deseje participar deste estudo, seu tratamento não será prejudicado.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos: se você der o seu consentimento para participar deste estudo, um pouco do seu sangue (aproximadamente 10 colheres das de sopa) serão retirados através de uma punção da veia do seu braço, e também uma amostra de urina (aproximadamente 4 colheres das de sopa) para realização de exames específicos para este estudo. Os exames de sangue e o de urina serão realizados na sua entrada no estudo (visita inicial), e novamente três meses após a primeira coleta (visita de segmento)

Todas as informações coletadas durante o estudo serão mantidas de forma confidencial, o que permitirá que a sua identidade não seja revelada. Os resultados não serão analisados individualmente, e você não receberá os resultados destes testes. Todos os dados ficarão anotados em seu prontuário na instituição.

3. desconfortos e riscos esperados: as coletas de sangue poderão ocasionar temporariamente, no local da punção da veia, sangramento, formação de hematoma (mancha roxa), flebite (inflamação da veia no local da punção).

4. benefícios que poderão ser obtidos: embora as análises das amostras de sangue possam não beneficiá-lo diretamente, os resultados poderão futuramente ajudar pacientes com doenças similares à que você apresenta, seus parentes e público em geral. Se você optar por não dar o seu consentimento para a coleta e acompanhamento das consultas iniciais e de três meses, esta decisão não afetará ou prejudicará seus cuidados médicos.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: por tratar-se um estudo onde serão coletadas apenas amostras de sangue e urina, não existe tratamento alternativo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. Você terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade de seu tratamento.
3. Será salva-guarda da confidencialidade, sigilo e privacidade de todos os seus exames.
4. Você terá disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Se você tiver alguma dúvida ou algum problema relacionado ao estudo, deverá entrar em contato com os médicos responsáveis: Dra. Renata Teixeira Ladeira e também Prof. Dr. José Carlos Nicolau no Instituto do Coração HC-FMUSP - Av. Dr. Eneas de Cravalho Aguiar 44, 2º andar, sala 12 - Fone 3069- 5382 ou 3069- 5058.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Sua participação neste estudo é voluntária. Você é livre para não aceitar participar deste estudo, sem que haja qualquer alteração na qualidade de seus cuidados médicos ou perda de benefícios aos quais você tenha direito neste hospital. Você também tem o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento durante o andamento do estudo sem afetar a qualidade ou os benefícios aos quais você tem direito.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após ter sido esclarecido pelo médico pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de estudo.

Nome do Paciente

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Data

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Data

Emenda número 1, datada de 14 de agosto de 2006.

Emenda 1

Protocolo: Hiperglicemia no Infarto Agudo do Miocárdio: Correlações Fisiopatológicas e Implicações Prognósticas.

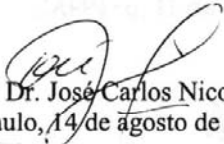
3.3 Critérios de exclusão:

Assim está:

-Insuficiência renal crônica (clearance estimado de creatinina ≤ 30 ml/min);

Assim ficará:

-Insuficiência renal crônica (clearance estimado de creatinina ≤ 60 ml/min);


Prof. Dr. José Carlos Nicolau.
São Paulo, 14 de agosto de 2006.


Rina Sara de Freitas
Secretaria da
Comissão Científica
InCor
14/08/2006

Emenda número 2, datada de 03 de novembro de 2006.

Emenda 2

Protocolo: Hiperglicemia no Infarto Agudo do Miocárdio: Correlações Fisiopatológicas e Implicações Prognósticas.

3.4 Cálculo amostral

Assim está:

As seguintes considerações foram levadas em conta:

i) Os pacientes serão selecionados na Unidade Coronária de Terapia Intensiva do InCor (UCO).

ii) No decorrer de cinco anos (banco de dados prospectivo), 959 pacientes com IAM foram tratados na UCO o que fornece uma média de aproximadamente 192 pacientes por ano, configurando, assim, o universo de pesquisa em um ano.

iii) Dentre os 959 pacientes 73% foram homens e 24% mulheres. A incidência maior de IAM acontece na faixa de 40 a 65 anos (54%) e o restante (46%) em pacientes maiores de 65 anos ou menores de 40 anos¹.

iv) Neste caso, para cálculo do tamanho da amostra, considera-se população finita e utiliza-se a seguinte fórmula:

$$n = \frac{Nz^2 p(1-p)}{e^2(N-1) + z^2 p(1-p)}$$

¹ O número de casos de IAM na faixa etária abaixo de 40 anos é de apenas 3,5%. Portanto, como este número é pouco representativo (e não acrescentaria substancialmente em futuras conclusões), esta faixa está sendo desconsiderada para efeito do cálculo do tamanho da amostra.

Emenda número 2, datada de 03 de novembro de 2006.

Onde:

n: tamanho da amostra a ser definido;

N: tamanho da população;

z: probabilidade estabelecida (para 95%, $z=1,96$);

e: erro definido (5%);

p: proporção da característica que se deseja estudar na população².

Então para $N=192$; $p=0,5$; $e=0,05$ e $z=1,96$ (95%), tem-se que:

$$n = \frac{(192)(1,96)^2(0,5)(0,5)}{(0,05)^2(191) + (1,96)^2(0,5)(0,5)} \approx 128$$

Considerando o tamanho de amostra calculado e a distribuição de IAM por idade e sexo, tem-se a seguinte configuração da amostra:

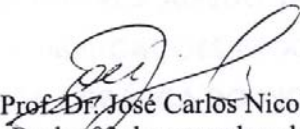
Idade (anos)	Homens	Mulheres	Total
40 a 65	50	19	69
> 65	43	16	59
Total	93	35	128

² Quando se tem completa ignorância sobre essa proporção, utiliza-se $p=0,5$ pois assim obtém-se o maior tamanho de amostra possível.

Emenda número 2, datada de 03 de novembro de 2006.

Assim ficará:

Considerando-se um modelo de regressão linear múltipla com 11 preditores, 5% de erro tipo I, poder de 90% e efeito estimado de 0,35 (por convenção efeito de 0,02; 0,15; e 0,35 são considerados pequeno, médio e grande, respectivamente), o tamanho necessário da amostra é de 72 pacientes.



Prof. Dr. José Carlos Nicolau.

São Paulo, 03 de novembro de 2006.