



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MEDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA ROSÁRIO SOARES FONSECA**

**IMPACTO DA DIABETES E PRE-DIABETES NOS  
DOENTES COM SINDROMAS CORONÁRIAS  
AGUDAS**

**ARTIGO CIENTIFICO**

**ÁREA CIENTIFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES**

**DOUTORA NATÁLIA ANTÓNIO**

**ABRIL / 2011**

Impacto da diabetes e pré-diabetes nos doentes com síndromes coronárias agudas

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE COIMBRA**

**IMPACTO DA DIABETES E  
PRÉ-DIABETES NOS  
DOENTES COM SÍNDROMES  
CORONÁRIAS AGUDAS**

**SERVIÇO DE CARDIOLOGIA DOS HUC**

por

**ANA ROSÁRIO SOARES FONSECA**

Orientada por

**PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES**

**DOUTORA NATÁLIA ANTÓNIO**

## Impacto da diabetes e pré-diabetes nos doentes com síndromes coronárias agudas

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em medicina, realizada sob orientação científica do Professor Doutor Lino Gonçalves, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Doutora Natália António, cardiologista dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

### **Declarações**

Declaro que este artigo científico é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Declaro que os dados em estudo pertencem à Unidade de cuidados intensivos coronários dos HUC estando aprovados pelo serviço pedagógico da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Declaro que este artigo nunca foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau.

O candidato, \_\_\_\_\_ Data: / /

O orientador: \_\_\_\_\_ Data: / /

## ÍNDICE

• Resumo-----	1
• Abstract-----	3
• <b>Introdução</b> -----	5
• <b>População e métodos</b>	
• População e definições-----	6
• Métodos-----	7
• <b>Resultados</b>	
• Características gerais da população-----	8
• Terapêutica prévia-----	10
• Características de admissão-----	12
• Diagnóstico de admissão-----	14
• Terapêutica administrada no internamento e na alta-----	14
• Prognóstico-----	15
• <b>Discussão</b>	
• Características gerais da população-----	18
• Terapêutica prévia-----	20
• Características de admissão-----	20
• Diagnóstico de admissão-----	20
• Terapêutica administrada -----	21
• Prognóstico-----	22
• <b>Conclusão</b> -----	24
• Referências bibliográficas-----	25
• Agradecimentos-----	30

***IMPACTO DA DIABETES E PRÉ-DIABETES NOS DOENTES COM  
SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS***

**Resumo**

**INTRODUÇÃO:** A diabetes mellitus (DM) é uma das maiores causas de morte a nível mundial, principalmente na decorrência de doenças cardiovasculares. Actualmente, sabe-se que além da diabetes, a tolerância diminuída à glicose e os demais distúrbios glucídicos, determinam um risco aumentado de Doença Arterial Coronária (DC) e eventos Coronários Agudos.

Apesar da DM ser um conhecido preditor independente de mau prognóstico, a curto e a longo prazo, nos doentes com síndromas coronárias agudas (SCA), pouco se sabe sobre o impacto da DM de novo (DMN) e da pré-diabetes no prognóstico a longo prazo destes doentes.

**OBJECTIVO:** Comparar a evolução após uma SCA, de 3 grupos de doentes com distúrbios glucídicos: diabéticos conhecidos, diabéticos de novo e doentes com pré-diabetes, determinando respectivamente a taxa de mortalidade e de eventos coronários.

**METODOLOGIA:** Análise de uma base de dados da Unidade de Cuidados Intensivos Coronários do Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, considerando os doentes com algum tipo de distúrbio glucídico (N=695) admitidos por SCA durante o período de Maio de 2004 a Dezembro de 2006 tendo sido posteriormente submetidos a seguimento clínico durante um ano.

**RESULTADOS:** A proporção de doentes com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia e história de enfarte do miocárdio prévio era significativamente maior nos doentes com DM prévia (DMP). Estes doentes apresentavam-se menos frequentemente

em classe Killip I na admissão, apresentavam scores de risco TIMI significativamente mais altos e na coronariografia apresentavam com maior frequência doença coronária de 3 vasos.

Observaram-se diferenças significativas no que respeita à morbi-mortalidade no internamento e follow-up, entre os 3 grupos de doentes em estudo. A insuficiência cardíaca (IC) no follow-up ocorreu em maior percentagem nos doentes com DMP (11,8% vs 7,1% nos diabéticos de novo e 3,8% nos pré-diabéticos,  $p=0,04$ ). As taxas de mortalidade (no internamento e follow-up, respectivamente) foram igualmente maiores nos doentes com DMP (7.3% e 21.2%), seguidos dos doentes com DMN (4.7% e 14.8%). Relativamente às taxas de MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events) não foram registadas diferenças entre os grupos.

**CONCLUSÃO:** A DMN tal como a pré-diabetes demonstraram ter impacto negativo no prognóstico dos doentes com SCA, apresentando a primeira um impacto superior ao da segunda. Não superando, contudo, o conhecido impacto deletério da DMP. Mediante os resultados obtidos, conclui-se que, perante todo o doente com dismetabolismo glucídico, independentemente doutros factores de risco, é necessária uma acção médica agressiva e imediata de modo a alterar o prognóstico sombrio destes doentes.

### **Palavras-Chave**

Diabetes; Pré-diabetes; Síndromes Coronárias Agudas; Prognóstico

## **Abstract**

**INTRODUCTION:** Diabetes Mellitus (DM) is one of the leading causes of death in the developed world. Although DM affects several major organs and systems, reflecting its systemic nature, its morbidity and consequent mortality is particularly notorious in the cardiovascular domain. Nowadays it is a proven fact that decreased tolerance to glucose and the consequent metabolic deregulation leads to an increased risk of coronary artery disease and acute coronary events.

Although DM is a known independent predictor of bad prognosis both in the short and long term in patients with acute coronary syndromes (ACS), little is known about the influence of both newly diagnosed DM and pre-diabetes in the long term prognosis of these patients.

**OBJECTIVES:** To compare the evolution after one ACS in 3 separate groups of patients with deregulation of glucose metabolism: known background of DM, newly diagnosed DM and pre-diabetic condition. End variables consisted of mortality rate and severity and number of adverse coronary events

**METODOLOGY:** Analysis of the intensive care coronary unit database of the Cardiology service of the University Hospital of Coimbra was carried. Patients admitted between May 2004 and December 2006 (N=695) with a diagnosis of ACS and consequent follow-up for the following year were considered.

**RESULTS:** The proportion of patients with a history of arterial hypertension, dyslipidemia and prior myocardial infarction was significantly higher in patients with a known history of DM.



Kilip I class was found less frequently at admission in these patients. TIMI risk scores were significantly higher alongside with increased prevalence of 3 artery coronary disease diagnosed through coronariography.

Significant differences were found between the 3 groups concerning morbidity and mortality during inpatient stay and follow-up. Heart failure at follow-up occurred in higher percentage in the patients with known DM (11,8% vs 7,1% in patients with newly diagnosed DM and 3,8% in patients with pre-diabetes;  $p=0,004$ ).

The mortality rates (inpatient and follow-up, respectively) were comparable in patients with known DM (7.3% and 21.2%), followed by patients with newly diagnosed DM (4.7% e 14.8%). MACCE rates didn't differ between groups.

**CONCLUSION:** Both newly diagnosed DM and pre-diabetes demonstrate a negative influence in the prognosis of patients with ACS. The impact of the latter is not however as significant as the former. A known background of DM seems to influence prognosis more severely than any of the abovementioned conditions.

Thus, an aggressive and expedite management of the clinical situation is needed in patients with glucose metabolic deregulation so that prognosis may be improved.

### **Keywords**

Diabetes, pre-diabetes, acute coronary syndromes; prognosis.

## **Introdução:**

A diabetes mellitus (DM) representa a quinta causa de morte no mundo <sup>(1)</sup>, principalmente em consequência de doenças cardiovasculares (DCV). A DM aumenta o risco de desenvolver doença arterial coronária (DC) <sup>(2)</sup>, em duas a quatro vezes <sup>(3)</sup>, aparecendo como o terceiro factor de risco mais importante na sua patogénese <sup>(4)</sup>. Consequentemente, a DM aumenta o risco de síndromes coronárias agudas (SCA), cuja incidência em diabéticos atinge 20% em 7 anos, contra 3,5% em não-diabéticos <sup>(3)</sup>.

A relação entre a presença da DM e o risco acrescido de morbilidade e mortalidade após SCA está bem estabelecida <sup>(5)</sup>. Actualmente sabe-se que, além da diabetes, a tolerância diminuída à glicose e os demais dismetabolismos glucídicos determinam, igualmente, um risco aumentado de DC e eventos coronários agudos, tendo-se observado associação dos mesmos com a mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo em doentes admitidos por SCA <sup>(6,7)</sup>.

Apesar da DM ser um conhecido preditor independente de mau prognóstico, a curto e a longo prazo, após uma SCA, pouco se sabe sobre o impacto da DM de novo (DMN) e da pré-diabetes no prognóstico a curto e a longo prazo dos doentes com SCA.

Variados estudos têm relatado ser frequente o aparecimento de hiperglicémia no contexto de um enfarte agudo do miocárdio (EAM) como resposta ao *stress* (tanto em diabéticos como em não-diabéticos), associando-se a um aumento da mortalidade e morbilidade. Apesar dos mecanismos subjacentes a esta associação não estarem ainda totalmente esclarecidos, sabe-se que a hiperglicémia após um EAM é, um importante marcador de risco a modificar <sup>(9)</sup>, dado que se correlaciona intimamente com o aumento da extensão da lesão miocárdica, contribuindo para agravamento prognóstico.

Estudos recentes realizados em doentes com diferentes dismetabolismos glucídicos, internados por SCA e seguidos posteriormente durante um ano, sugerem igualmente

uma associação entre níveis elevados de glicémia na admissão e o aumento de mortalidade e complicações intra-hospitalares<sup>(8)</sup>.

O presente estudo tem como finalidade efectuar uma análise comparativa da evolução de três grupos de doentes com dismetabolismos glucídicos após uma SCA: doentes com DM prévia (dDMP), doentes com DM de novo (dDMN) e doentes com pré-diabetes (dPD), determinando respectivamente a taxa de mortalidade e de eventos coronários a curto e longo prazo.

## **População e métodos**

### **População**

Da totalidade de doentes admitidos consecutivamente por SCA, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006, na Unidade de Cuidados Intensivos coronários do Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), foram incluídos neste estudo, 695 doentes, sendo o critério de selecção a presença de dismetabolismo glucídico. Os doentes foram seguidamente divididos em três grupos, de acordo com o diferente tipo de dismetabolismo: dDMP (N=400), dDMN (N=214) e dPD (N=81). Os doentes foram submetidos a seguimento clínico, realizado através de consulta presencial ou contacto telefónico, durante um período de um ano após a alta hospitalar.

**Definições:** Aplicou-se a denominação de DM prévia (DMP) quando o doente já tinha sido diagnosticado como diabético e se encontrava a receber tratamento antes do internamento [dieta, antidiabéticos orais (ADO) ou insulina]. Doentes sem diagnóstico prévio de DM mas com glicémia em jejum igual ou superior a 126mg/dl ou 200 mg/dl após prova de tolerância à glicose oral (PTGO) realizada ao 3º ou 4º dia de internamento foram classificados como diabéticos de novo. Designou-se por pré-

diabéticos aqueles que apresentavam anomalia da glicémia em jejum ou intolerância à glicose oral na PTGO. Entende-se como anomalia da glicémia em jejum níveis glicémicos iguais ou superiores a 100 mg/dl e inferiores a 126mg/dl no jejum; e como intolerância à glicose oral níveis glicémicos maiores ou iguais a 140mg/dl e inferiores a 200mg/dl após a PTGO.

SCA, de acordo com as guidelines actuais, refere-se a um conjunto de sintomas causados pela isquémia aguda do miocárdio e subdivide-se em angina instável (AI), EAM sem supradesnivelamento ST (EAMSST) e EAM com supradesnivelamento ST (EAMCST). A avaliação do SCA efectua-se electrocardiograficamente (presença ou ausência de supradesnivelamento ST) e laboratorialmente, mediante apresentação de vários biomarcadores cardíacos [tais como : troponina I (TI) e T, mioglobina, creatinina cinase (CK), CK-MB, proteína C reactiva].

## **Métodos**

Foram colhidos e registados dados demográficos, dados clínicos, factores de risco cardiovascular, medicação prévia e durante o internamento, e medicação instituída na altura da alta, antecedentes familiares, antecedentes cardiovasculares, terapêutica invasiva [coronary artery bypass cirurgy (CABG) ou intervenção coronária percutânea], características presentes na admissão [glicémia, creatinina sérica, classe Killip, classificação TIMI, tensão arterial sistólica (TAS) e diastólica (TAD), frequência cardíaca (FC), tipo de SCA (AI, EAMCST e EAMSST), localização do enfarte], fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), desenvolvimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC), MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular event), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte por qualquer causa durante o período de seguimento clínico.

Foram avaliados, também, os parâmetros laboratoriais: glicémia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), marcadores de necrose do miocárdio (troponina I, CK-MB, CK), clearance da creatinina, hemoglobina e perfil lipídico.

A utilização e o modo de reperfusão (trombólise, intervenção coronária percutânea e/ou bypass por enxerto de artéria coronária) também foram analisados e registados, tal como complicações que ocorreram no internamento hospitalar (fibrilhação ventricular, choque cardiogénico, paragem cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente e edema pulmonar).

Neste estudo a análise dos dados categóricos foi expressa em frequências e a análise das variáveis contínuas como média±desvio padrão. O estudo comparativo dos valores obtidos fez-se através da aplicação do *teste exacto* (nas variáveis categóricas) e do teste não-paramétrico de *Kruskall-Wallis* (nas variáveis contínuas). Valores p inferiores a 0,05 foram considerados como estatisticamente significativos, permitindo rejeitar a hipótese nula de igualdade das distribuições entre os diferentes grupos.

## **Resultados**

### **Características gerais da população**

No total da população estudada (695 doentes), admitida por SCA, e dividida em três grupos consoante o distúrbio metabólico presente, observou-se que se tratava maioritariamente de indivíduos idosos, cuja média de idades rondava os  $69 \pm 11$  anos e do sexo masculino (68,6%), com distribuição semelhante entre os grupos (tabela I). Tratava-se de uma população com um índice de massa corporal (IMC) médio de  $28,3 \pm 5,2$  Kg/m<sup>2</sup>, havendo diferença entre os grupos. Os dDMP eram os que apresentavam o maior IMC ( $28,9 \pm 5,3$  Kg/m<sup>2</sup> vs  $27,2 \pm 3,9$  Kg/m<sup>2</sup> dos pré-diabéticos e  $27,6 \pm 5,4$  dos dDMN,  $p < 0,001$ ).

Relativamente aos factores de risco cardiovascular, a Hipertensão arterial (HTA) ocorreu em 78,0% dos doentes em estudo, sendo significativamente mais frequente no grupo com DMP.

Atendendo à história clínica prévia, verificou-se que os dDMP registaram maior prevalência de antecedentes cardiovasculares comparativamente aos doentes com os restantes distúrbios metabólicos (Tabela I).

**Tabela I: Características da população em estudo**

Nº de doentes	Total 695	DM prévia 400	Pré- diabetes 81	Diabetes de novo 214	p-valor
<b>Dados demográficos</b>					
Idade	69,0±11,0	69,0±10,0	68,0±12,0	69,0±12,0	0,398
Género masculino	68,6%	67,0%	72,8%	70,1%	0,50
feminino	31,4%	33,0%	27,2%	29,9%	
<b>Factores de risco CV</b>					
Antec. familiares	9,8%	12,5%	8,6%	5,1%	0,1
HTA	78%	82,1%	62,2%	75,9%	<b>0,001</b>
Dislipidémia	78,2%	82,2%	63%	75,9%	<b>0,001</b>
Hab. tabágicos	13,3%	11,1%	17,5%	15,9%	0,12
Stress/sedentarismo	14,3%	14,6%	13,8%	14%	0,97
Angor prévio	60,9%	67,6%	50%	51,9%	<b>&lt;0,001</b>
Antecedentes CV	19,4%	23,8%	12,3%	13,7%	<b>0,005</b>
Cateterismo prévio	21,5%	26%	13,8%	16%	<b>0,004</b>
PTCA prévia	9,1%	9,8%	6,3%	8,8%	0,62
CABG prévia	5,9%	7,8%	3,8%	3,3%	0,07
DC prévia	59,7%	66,2%	50,6%	50,9%	<b>&lt;0,001</b>
ICC prévia	3,4%	3,6%	4,2%	2,7%	0,87
Hospitalização por ICC	2,3%	1,8%	0%	4,5%	0,13
AVC/AIT	8,1%	8,3%	5%	8,9%	0,54
DAP	5,1%	6%	5%	3,3%	0,33

EAM, Enfarte agudo do miocárdio; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG, coronary artery bypass graft; DC, doença coronária; ICC; insuficiência cardíaca congestiva; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório; DAP, doença arterial periférica.

A dislipidémia, foi igualmente uma característica altamente prevalente nesta amostra populacional, registando-se em 78,2% dos doentes, tendo sido marcadamente mais frequente nos dDMP (82,2%) e menos frequente nos pré-diabéticos (63%). Paralelamente, na análise detalhada dos vários componentes do perfil lipídico,

verificámos que os dDMP apresentavam baixos níveis de colesterol HDL e elevados níveis de triglicéridos (Tabela II), comparativamente aos restantes doentes (gráfico I). O colesterol LDL verificou-se, igualmente, menor nos dDMP.

**Tabela II: Perfil lipídico da população em estudo**

Valores médios (X± $\delta$ )	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de novo	p-Valor*
<b>CT<sub>máx</sub> (mg/dl)</b>	189,00±51	183,00±52	193,00±43	197,00±51	<b>0,002</b>
<b>LDL<sub>máx</sub> (mg/dl)</b>	127,00±35	121,00±31	133,00±34	132,00±38	<b>0,001</b>
<b>HDL<sub>máx</sub> (mg/dl)</b>	42,00±11	40,00±9	45,00±11	44,00±11	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG<sub>máx</sub> (mg/dl)</b>	179,00±139	195,00±150	153,00±104	168,00±133	<b>0,003</b>
<b>ApoB/ApoA</b>	0,80±0.3	0.80±0.3	0.80±0.2	0.80±0.3	0,896

X, valor médio;  $\delta$ , desvio padrão.

CT, colesterol total (mg/dl); ApoA, apolipoproteína A; ApoB, apoproteína B.

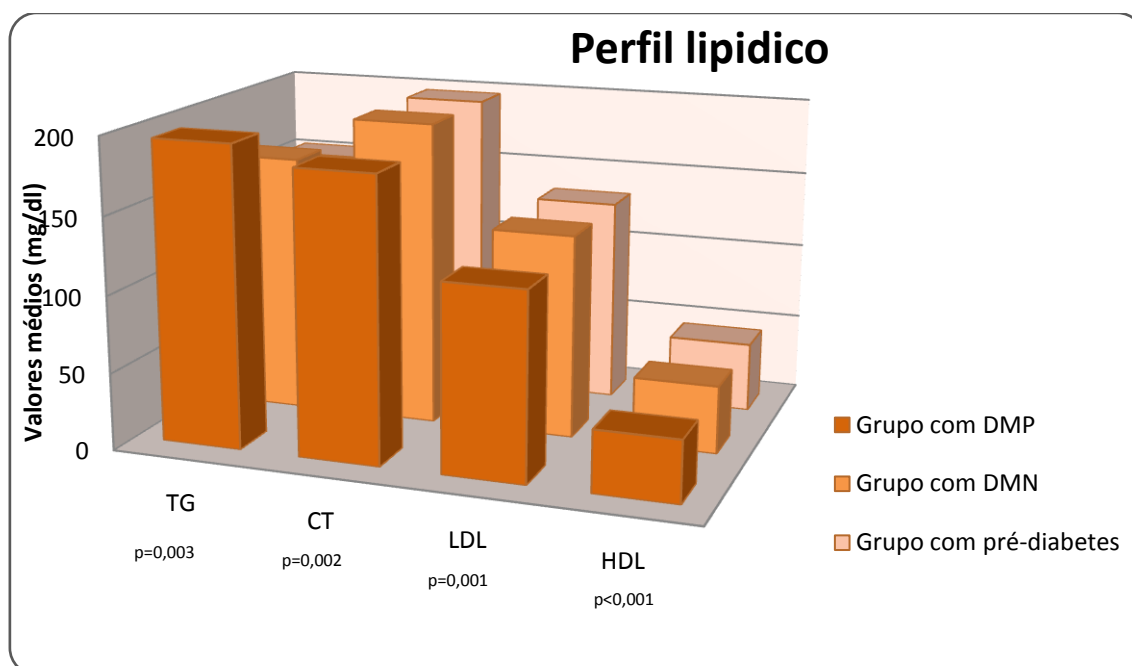


Gráfico I: Perfil lipídico – valores médios registados nos doentes com dismetabolismo glucídico após SCA.

TG, triglicérido; CT, colesterol total; LDL, colesterol LDL; HDL, colesterol HDL

### Terapêutica prévia

No que respeita à medicação cardiovascular prévia, apenas se observaram diferenças significativas na proporção de doentes previamente medicados com nitratos e antagonistas dos canais de cálcio, maioritariamente consumidos pelos dDMP.

Resultados da coronariografia revelaram que a lesão das coronárias foi frequente em ambos os grupos em estudo, registando diferença significativa apenas para a lesão de 3 vasos, verificando-se mais frequente nos dDMP com 31,3 % vs 21,2% dos restantes doentes em estudo (tabela III).

**Tabela III:** Terapêutica prévia.

	%	Total	DM prévia	Pré-Diabetes	Diabetes de Novo	p-Valor
<b>Médica</b>						
AAS		38%	40,4%	32,6%	34,4%	0,38
IECA		43,3%	47,2%	39,1%	36,1%	0,1
BB		20,4%	21,6%	13%	20,5%	0,41
ACCa		27,6%	31,6%	13%	23,8%	<b>0,02</b>
Estatina		30,7%	33%	28,3%	26,2%	0,38
Nitratos		18,9%	24,1%	10,9%	9,8%	<b>0,001</b>
Diurético		27,1%	27,3%	23,9%	27,9%	0,87
Insulina		16,9%	27%	0%	0%	<b>&lt;0,001</b>
ADO		31,8%	50,7%	0%	0%	<b>&lt;0,001</b>

	%	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de novo	p-valor
<b>Reperfunção</b>						
PTCA primária		93,1%	95,2%	100%	89,7%	0,20
Fibrinólise		4,6%	3,6%	0%	6,4%	0,46
PTCA facilitada		2,3%	1,2%	0%	3,8%	0,53
<b>Cateterismo</b>						
Ctt realizado		56,5%	52,8%	61,7%	61,7%	0,06
Ctt sem lesões		11,7%	12,8%	8%	11,4%	0,63
Lesão de 1 vaso		38,9%	33,6%	44,7%	44,7%	0,07
Lesão de 2 vasos		23,2%	21,8%	21,2%	21,2%	0,15
Lesão de 3 vasos		25,4%	31,3%	21,2%	21,2%	<b>0,007</b>
Lesão – TC		4,1%	3,8%	6%	3,8%	0,76
Lesão – DA		66,4%	69,2%	64%	62,9%	0,45
Lesão – CX		41,5%	47,4%	26%	37,9%	<b>0,01</b>
Lesão – CD		47,6%	53,1%	56%	50%	0,74
<b>PTCA</b>						
Revasc. completa		46,1%	44%	45,7%	49,6%	0,64
Revasc. parcial		28,8%	31,5%	32,6%	23,1%	0,24
Não revascularizável		25,1%	24,5%	21,7%	27,4%	0,73
<b>Stent</b>						
Uso de stent		67,4%	64,1%	67,4%	72,6%	0,31
Stent metálico		28,8%	30,0%	22,6%	29,4%	
Stent farmacológico		71,2%	70,0%	77,4%	70,6%	0,71

AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BB, bloqueador beta; ACCa, antagonista dos canais de cálcio; Ctt, cateterismo; revasc, revascularização; TC, tronco comum da coronária esquerda; DA, coronária descendente anterior; CX, coronária circunflexa; CD, coronária direita.



### Características na admissão

Tal como esperado, os dDMP apresentavam glicémias na admissão e em jejum significativamente mais elevadas do que os dPD, piores taxas de filtração glomerular e valores de hemoglobina significativamente mais baixos. Os marcadores de necrose miocárdica apresentaram elevações significativamente maiores nos dDMN (Tabela IV).

**Tabela IV: Parâmetros laboratoriais**

<i>Valores médios (<math>X \pm \sigma</math>)</i>	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de novo	p-valor
<b>Glicémia na admissão (mg/dl)</b>	174,5±72,1	198,2±75,5	113,3±20	164,3±63,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glicémia em jejum (mg/dl)</b>	158,6±61,8	176,1±67,3	109,3±18,3	152,6±52,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>PTGO 120 (mg/dl)</b>	97±29	167±96	88±12	102±29	<b>&lt;0,001</b>
<b>HbA1c (%)</b>	6,7±1,4	7,7±1,5	5,7±0,3	6,1±0,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFG (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	64,35±22	61,32±22,61	71,93±20,31	65,84±20,31	<b>0,001</b>
<b>CK max(U/l)</b>	1265 ±1904,46	1077,65 ±1986,97	918,68 ±1097,8	1666,75 ±1961,97	<b>&lt;0,001</b>
<b>CK-MB max(mg/dl)</b>	115,8±196,8	84,3±182,7	90,4±132,3	170,7±223,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>TI max(ng/ml)</b>	38,6±65,8	31,1±61,1	27,8±42	53,6±76,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatinina inicial</b>	1,3±0,9	1,4±1,0	1,1±0,7	1,2±0,9	<b>0,001</b>
<b>Creatinina Max</b>	1,6±1,3	1,7±1,3	1,5±1,3	1,6±1,1	<b>0,002</b>
<b>Hb inicial (g/ml)</b>	13,7±1,9	13,3±2,0	13,9±1,7	14,2±1,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hb mínima (g/ml)</b>	11,9±1,8	11,7±1,8	12,1±1,7	12,2±1,9	<b>0,021</b>

PTGO, prova de tolerância de glucose oral; HbA1c, Hemoglobina glicada; TFG, taxa de filtração glomerular; CK, creatinina cinase; TI, troponina I; Max, máxima; Hb, hemoglobina.

A FC média da população foi de 80±16bpm, registando-se valores mais elevados nos dDMN e menores no grupo de dPD. A TAS média na globalidade dos indivíduos em estudo foi de 139±26,0 mmHg, sendo que os dDMP registaram valores de TAS na admissão mais elevados do que os restantes doentes em estudo (tabela V).

A fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), avaliada ecocardiograficamente antes da alta hospitalar foi significativamente mais elevada nos dPD (Tabela V).

**Tabela V: Parâmetros hemodinâmicos.**

<i>Valores médios (<math>X \pm \delta</math>)</i>	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de Novo	p-valor
TAS	139,0±26,0	141,0±26,0	136,0±23,0	137,0±27,0	<b>0,022</b>
TAD	74,0±15,0	73,0±14,0	76,0±16,0	74,0±15,0	0,398
FC	80,0±16,0	79,0±15,0	76,0±14,0	82,0±14,0	<b>0,009</b>
FE Ctt	50,0±11,0	50,0±11,0	52,0±11,0	49,0±11,0	0,148
FE eco	58,0±17,0	58,0±17,0	64,0±17,0	58,0±17,0	0,044

TAS, tensão arterial sistólica; TAD, tensão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; FE, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo por cateterismo (Ctt) e ecocardiograma (eco).

Na análise da classe Killip (KK) e do *score* de risco TIMI, efectuados à admissão, observou-se uma ligeira diferença nas distribuições entre os grupos. Verificou-se que os dDP apresentavam-se mais frequentemente em KK I (93,8% vs 80,0% nos dDMN e 77,7% nos dDMP) e *score* de risco TIMI I e II. Já os dDMN registaram mais frequentemente *scores* de risco TIMI III e IV e os dDMP IV e V (Tabela VI).

**Tabela VI: Avaliação dos doentes à admissão – estratificação do risco**

	%	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de Novo	p-valor
<b>Classe KK</b>						
	<b>1</b>	80,3%	77,7%	93,8%	80,0%	<b>0,004</b>
	<b>2</b>	16,9%	19%	6,2%	17,1%	<b>0,02</b>
	<b>3</b>	1,3%	1,8%	0%	1%	0,38
	<b>4</b>	1,5%	1,5%	0%	1,9%	0,49

	%	Total	DM prévia	Pré-Diabetes	Diabetes de Novo	p-valor
<b>Score de Risco TIMI</b>						
	<b>0</b>	2,7%	1,3%	7,4%	13,7%	<b>0,005</b>
	<b>1</b>	12,9%	9,5%	24,7%	15%	<b>0,001</b>
	<b>2</b>	23%	19%	30,9%	27,6%	0,05
	<b>3</b>	26%	25,3%	17,3%	30,8%	<b>0,01</b>
	<b>4</b>	20,1%	23,5%	13,6%	16,4%	<b>0,03</b>
	<b>5</b>	10,6%	15,3%	4,9%	4,2%	<b>&lt;0,001</b>
	<b>6</b>	3,6%	4,8%	1,2%	2,3%	0,15
	<b>7</b>	0,9%	1,5%	0%	0%	0,09

KK, classe de Killip na admissão; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

O electrocardiograma (ECG) realizado à admissão revelou alterações em 76,3% dos doentes, sendo que os dPD eram os que apresentavam mais frequentemente padrões ECG normais (37,0% vs 23,8% nos dDMP e 18,6% nos dDMN,  $p = 0,004$ ). O traçado em ritmo sinusal ocorreu em 85,6% dos doentes, a fibrilhação auricular em 9,7% dos doentes e o BCRE em 6,1%, não se evidenciando diferenças significativas nas distribuições.

### Diagnóstico de admissão:

Quanto ao diagnóstico de admissão: 48,5% dos doentes foram internados por EAMSST, 34,9% por EAMCST, 12,3% com AI e 4,3% com bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) ou ritmo de pacemaker. O EAMCST ocorreu mais frequentemente nos dDMN e o EAMSST nos pré-diabéticos (gráfico II). AI e BCRE não registaram significância estatística.

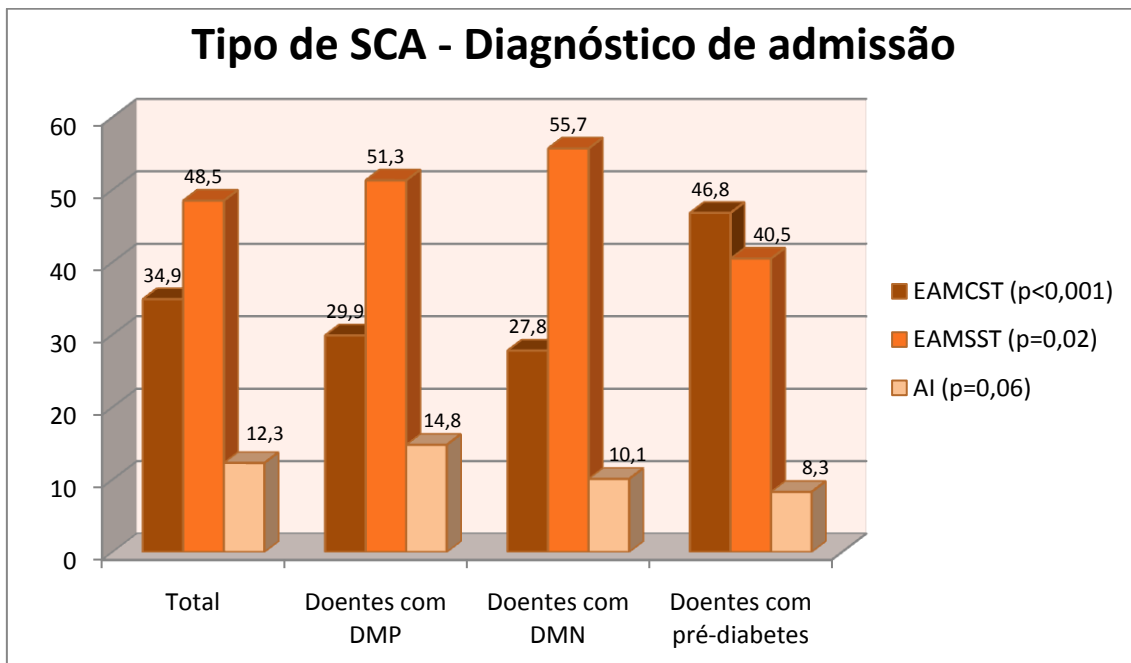


Gráfico II: Incidências dos diferentes diagnósticos de admissão dos doentes que entraram no estudo com SCA. EAMCST, enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento ST; EAMSST, enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento ST; AI, angina instável; DMP, diabetes mellitus prévia, DMN, diabetes mellitus de novo.

### Terapêutica administrada no internamento e na alta

No que respeita ao tratamento instituído durante o internamento, verificou-se que o grupo de dPD recebeu mais frequentemente tratamento com beta-bloqueantes (BB) e necessitou menos de diuréticos que os outros grupos. Os dDMP receberam mais frequentemente tratamento com antagonistas dos canais de cálcio e nitratos. Relativamente à terapêutica no momento da alta hospitalar, verificou-se que os dDMN foram medicados em menor percentagem com BB. Não foram registadas outras diferenças significativas na aplicação da terapêutica farmacológica (Tabela VII).

**Tabela VII: Tratamento durante o internamento e no momento da alta.**

%	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de novo	p-valor
<b>T. internamento</b>					
AAS	96,4%	96,3%	97,5%	96,3%	0,85
2º anti-agregante	76,1%	74,8%	84,0%	75,7%	0,21
Nitratos	38,6%	42,5%	28,4%	35,0%	<b>0,03</b>
Bloqueador beta	77,3%	77,8%	90,1%	71,5%	<b>0,003</b>
ACC	8,6%	12,3%	2,5%	4,2%	<b>&lt;0,001</b>
IECA	92,5%	93,5%	95,1%	89,7%	0,15
Estatina	97,4%	96,8%	100%	97,7%	0,24
Diurético	37,6%	40,5%	18,5%	39,3%	<b>0,001</b>
<b>T. após Alta</b>					
AAS	89,4%	89,3%	90,1%	89,3%	0,97
Estatina	95,8%	95,5%	97,5%	95,8%	0,71
Bloqueador beta	75,8%	79,8%	77,8%	67,8%	<b>0,004</b>
IECA	88,6%	88,5%	91,4%	87,9%	0,69
Outro AA	47,6%	45,8%	45,7%	51,9%	0,33

T., tratamento; AAS, ácido acetilsalicílico; ACC, antagonista dos canais de cálcio; IECA, Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; AA, anti-agregante.

### Prognóstico

No que respeita ao tempo de internamento, em média  $6 \pm 3$  dias, não se registaram diferenças significativas entre os doentes. A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também não demonstrou significância estatística durante o mesmo período, contrariamente à mortalidade e complicações que ocorreram maioritariamente nos dDMP (Tabela VIII).

Após a alta hospitalar, o seguimento da população em estudo efectuou-se aos 30, 180 e 365 dias, tendo-se observado que tanto o desenvolvimento de ICC como a mortalidade no “follow-up” foram significativamente mais frequentes nos dDMP (gráfico IV), não tendo sido registadas outras diferenças entre os grupos. No que respeita à distribuição dos *endpoints no follow-up*, os resultados deste estudo mostraram que ocorreram mais frequentemente nos últimos 6 meses (Gráficos III.a e III.b).

**Tabela VIII: Endpoints no internamento e no “Follow-up”**

%	Total	DM prévia	Pré-diabetes	Diabetes de novo	p-valor
<b>Endpoints no internamento</b>					
ICC	39,5%	40,7%	40%	37,1%	0,69
Complicações	7,5%	9,3%	0%	7%	<b>0,02</b>
Mortalidade	5,6%	7,3%	0%	4,7%	<b>0,03</b>
<b>Endpoints no Follow-up</b>					
Mortalidade aos 30d	3,3%	3,8%	1,3%	3,1%	0,53
Mortalidade aos 180d	8,1%	8,7%	3,9%	8,7%	0,35
Mortalidade no Follow-up	17,5%	21,2%	7,6%	14,8%	<b>0,008</b>
MACCE aos 30d	8,2%	8%	12,7%	6,9%	0,28
MACCE aos 180d	15,9%	17,3%	14,8%	13,7%	0,52
MACCE no Follow-up	20,4%	22,1%	18,2%	18,1%	0,48
AVC no Follow-up	3,8%	4,5%	0%	4,1%	0,16
ICC no Follow-up	9,3%	11,8%	3,8%	7,1%	<b>0,04</b>

d, dias; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events; AVC, acidente vascular cerebral.

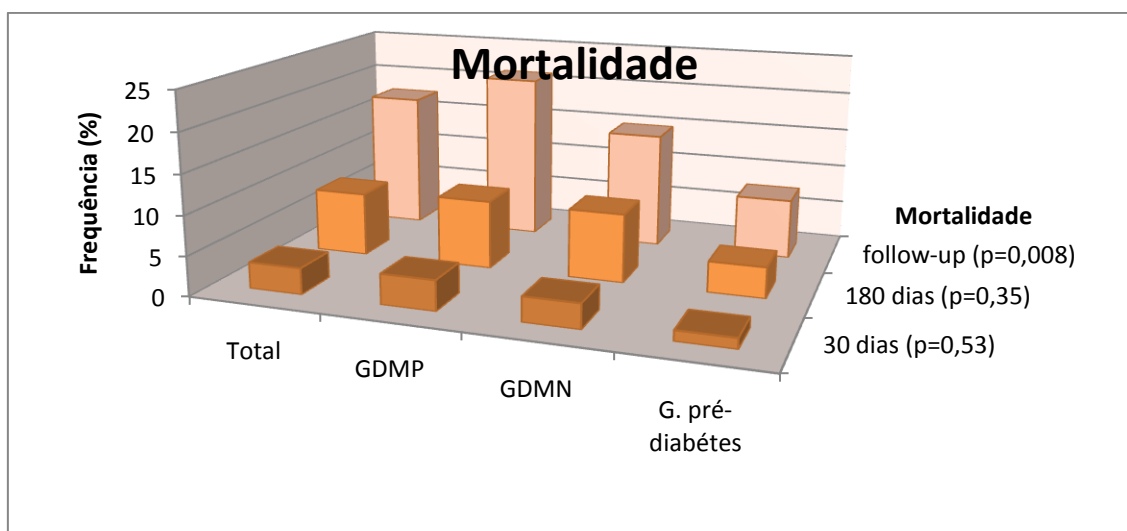


Gráfico III.a : Incidências de mortalidade ocorridas nos doentes com dismetabolismo glucídico que entraram no estudo após SCA. Os doentes foram seguidos durante 12 meses.

G, grupo; GDMP, grupo com diabetes mellitus prévia; GDMN, grupo com diabetes mellitus de novo.

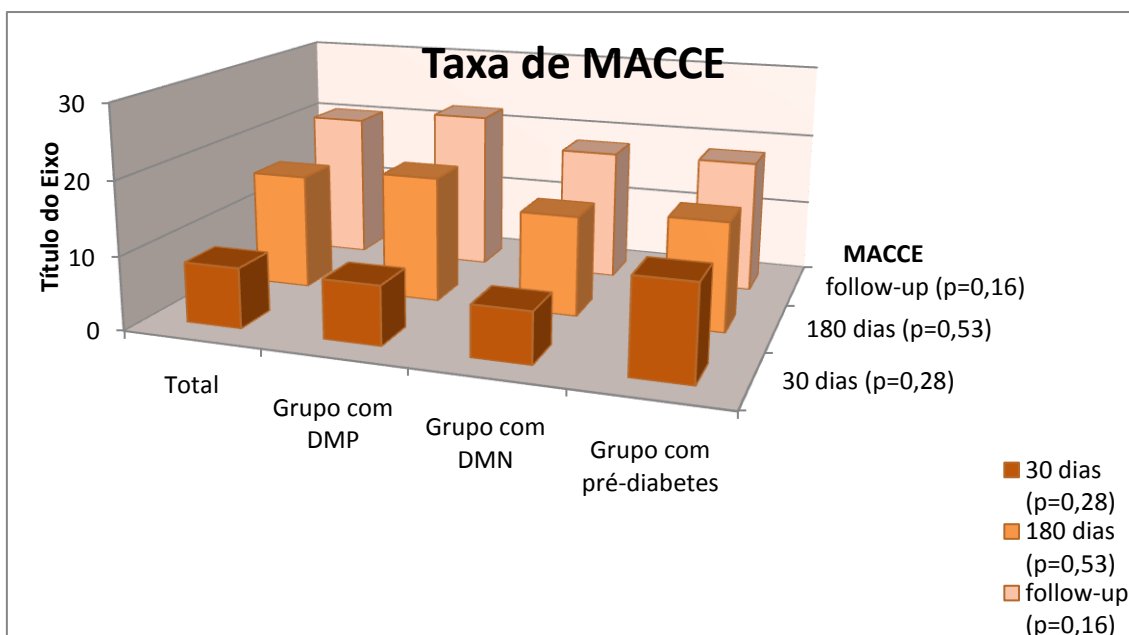


Gráfico III.b: Incidência de MACCE ocorridos nos doentes em estudo durante o período de 12 meses após SCA. DMP, diabetes mellitus prévia; DMN, diabetes mellitus de novo; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events.

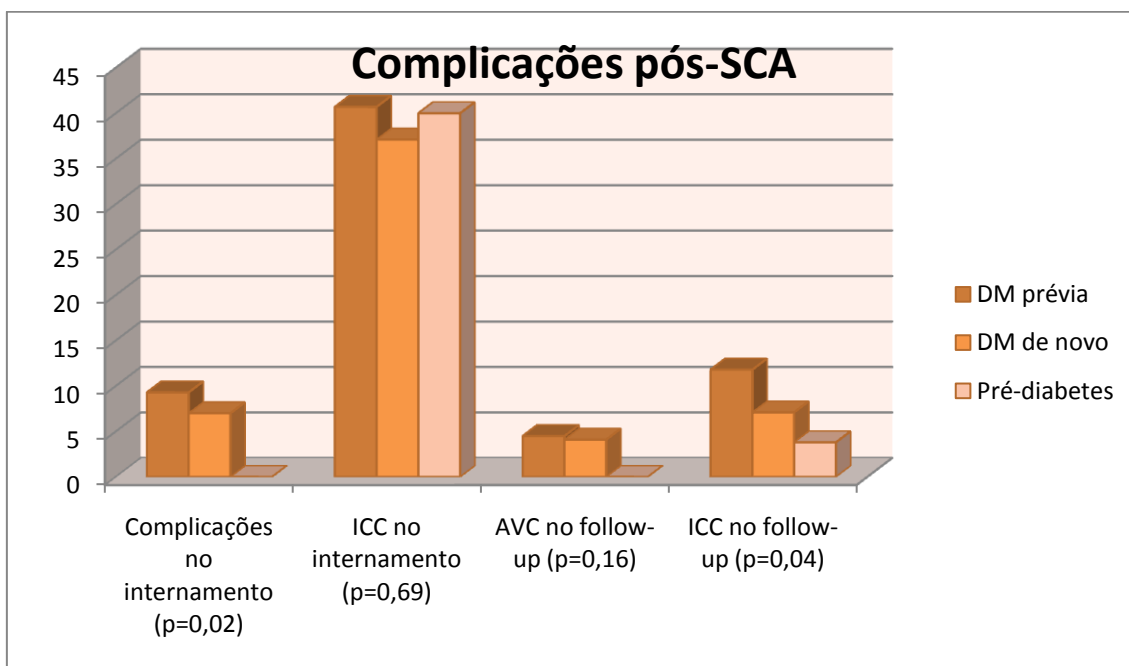


Gráfico IV: Incidências de complicações ocorridas nos doentes em estudo durante o internamento e follow-up, após SCA. ICC, insuficiência cardíaca congestiva; AVC, acidente vascular cerebral.

## **Discussão**

De acordo com inúmeros estudos efectuados, a hiperglicémia é um achado relativamente comum na admissão de doentes admitidos com SCA e constitui um excelente preditor de mortalidade e complicações hospitalares em doentes com ou sem DM <sup>(17, 25)</sup>. O exacto mecanismo pelo qual a hiperglicémia aumenta a taxa de complicações e mortalidade nos doentes após um SCA ainda não está bem estabelecido. Estudos têm referido que a hiperglicémia promove uma diminuição da circulação colateral e coronária, associando-se a aumento da lesão do miocárdio <sup>(26)</sup>; outros referem que eleva a TAS, a TAD e prolonga o intervalo QT. *Tansey M.J.* referiu ainda que a hiperglicémia se associa ao aumento de ácidos gordos livres, estes induzem o aumento da resistência à insulina e arritmias cardíacas, indo promover um aumento do consumo de oxigénio, que por sua vez agrava a área isquémica <sup>(27)</sup>. A hiperglicémia associa-se, ainda, a disfunção microvascular, estado pró-trombótico, inflamação vascular e disfunção endotelial.

### **Características gerais da população**

Os resultados deste estudo foram compatíveis com vários estudos prévios, observando-se que os doentes com dismetabolismo glucídico e SCA eram maioritariamente do sexo masculino e idosos <sup>(1, 3, 12, 13)</sup>, sendo esta última condição, por si só, um forte preditor de morbi-mortalidade.

Está descrito que o aumento da taxa de morbi-mortalidade pós-SCA quando associado a diabetes, não pode ser explicado unicamente por esta alteração glucídica <sup>(14, 18)</sup> e que apesar da DM ser um importante factor de mau prognóstico nos doentes com SCA, são necessários outros factores associados.

No que se refere a factores de risco, verificaram-se muito frequentes no presente estudo, sendo de salientar a HTA e a dislipidémia, ambas fortes preditoras independentes de mau prognóstico.

A dislipidémia num diabético caracteriza-se por um aumento dos triglicéridos e diminuição do colesterol HDL. Relativamente ao colesterol LDL não são referidas alterações quantitativas, contudo, está descrito na literatura a presença de alterações qualitativas do mesmo, tendo um potencial aterogénico superior ao do não-diabéticos. A dislipidémia num diabético é, portanto, um forte preditor de morbi-mortalidade em doentes com DM pós-SCA.

A HTA é um conhecido preditor de mau prognóstico, sobretudo quando associada a DM. Há claras evidências de que um rígido controlo da pressão arterial nestes doentes (<130/<80mmHg) reduz complicações, doenças cardiovasculares e mortalidade, sendo particularmente importante quando ocorre na presença de disfunção renal. Anti-hipertensores nestes doentes têm demonstrado efeito benéfico, podendo reduzir a mortalidade até 50% <sup>(2,12, 14)</sup>.

De todos os factores de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica, o tempo de evolução da DM aparece-nos como um dos mais importantes, consequência da prolongada exposição à hiperglicémia, à hiperinsulinémia e (em determinados casos) à insulino-resistência, condicionando uma maior a probabilidade de lesões vasculares. O presente estudo foi coincidente com estudos prévios, observando-se que, embora a lesão multiarterial (de 2 e 3 vasos) tenha ocorrido em todos doentes, os dDMP apresentaram maior frequência de lesão de 3 vasos.



### **Terapêutica prévia**

As diferenças na terapêutica anterior ao internamento podem ter, eventualmente, contribuído para os resultados obtidos. Os nitratos foram significativamente mais utilizados em dDMP, provavelmente devido ao facto de estes apresentarem com maior frequência DC prévia. A insulina e ADO foram exclusivamente consumidas pelos dDMP. Estudos prévios referem que a insulina quando administrada em doentes diabéticos se associa a mau prognóstico após SCA, possivelmente devido ao aumento da resistência vascular, hipertrofia ventricular e disfunção endotelial secundários à insulino-terapia<sup>(14, 23)</sup>. Outros (DIGAMI *study*) demonstraram que, em doentes diabéticos, a terapêutica com infusão de insulina-glucose permitiu redução da mortalidade<sup>(7)</sup>.

### **Características de admissão**

A classe KK e *score* de risco TIMI realizados à admissão permitem, de forma simples e eficaz, uma estratificação da população com base em características clínicas e laboratoriais. Está descrito que a utilização destes modelos multivariados constitui um forte preditor de morbi-mortalidade<sup>(15,16)</sup>. O presente estudo foi coincidente com estudos prévios, registando melhor prognóstico no grupo de doentes com maior frequência de KK=1 e *scores* de risco TIMI inferiores.

Variados estudos têm nomeado a troponina I (TI) e CK-MB como os biomarcadores mais específicos de necrose do miocárdio, atribuindo-lhes um elevado valor prognóstico. Há fortes evidências de que doentes com SCA e TI elevada, tendem a exibir um risco muito aumentado de EAM e mortalidade.

### **Diagnóstico de admissão**

Neste estudo observou-se que, aquando da admissão por SCA, os diagnósticos mais frequentes foram EAMCST e EAMSST. Vários estudos têm demonstrado um benefício

significativo do uso de fibrinolíticos em doentes diabéticos com EAMCSST <sup>(21,22)</sup>. Contudo no nosso estudo, em concreto, verificámos uma reduzida utilização de fibrinolíticos em virtude de PTCA primária. A subutilização de fibrinolíticos nestes doentes reflecte muito provavelmente preocupação, dado poderem aumentar o risco de hemorragia intra-craniana/retina em diabéticos.

A frequência de PTCA primária foi semelhante entre os três grupos de doentes envolvidos. Estudos recentes demonstraram que, doentes sujeitos a PTCA quando diabéticos apresentam um aumento da taxa de reestenose <sup>(21)</sup>. No entanto, com o advento de novos stents e novos agentes antiplaquetários, a PTCA em diabéticos tem sido bastante bem sucedida <sup>(14, 22)</sup>.

### **Terapêutica administrada**

Está descrito que doentes com diagnóstico de DM tiram maior benefício dos BB do que os pacientes não-diabéticos, no período imediato à SCA <sup>(12,14)</sup>. Contudo neste estudo observou-se que durante o internamento os BB foram usados maioritariamente em pré-diabéticos quando comparados aos diabéticos. A razão deste procedimento terapêutico pode ter sido devida à preocupação clínica, dado à possibilidade dos BB mascararem sintomas de hipoglicémia e/ou exacerbar a tolerância diminuída à glicose. Inversamente observou-se que os antagonistas dos canais de cálcio, os nitratos e os diuréticos foram usados com maior frequência nos dDMP, e menos nos pré-diabéticos. A possível razão desta diferença relaciona-se, muito provavelmente, com as características basais desta população, observando-se que os dDMP apresentavam maior percentagem de HTA, EAM e DC prévias e de insuficiência cardíaca durante a hospitalização, levando à maior prescrição destes fármacos.

## **Prognostico**

Neste estudo, de entre todos os doentes com dismetabolismo glucídico admitidos com SCA, os que tinham DMP foram os que apresentaram taxas mais elevadas de complicações (nomeadamente IC) e mortalidade, tanto durante o internamento como no seguimento. Este elevado risco de IC já fora previamente observado em estudos anteriores, não tendo sido atribuído a condições normalmente associadas, tais como diminuição da FE, HTA, obesidade ou EAM prévio. Também não foi devidamente explicada pela idade, sexo, duração da doença coronária ou hiperglicémia não controlada<sup>(12, 17)</sup>.

Sabe-se que os doentes diabéticos têm uma probabilidade de duas a quatro vezes maior do que a população em geral de vir a desenvolver IC e DCV, sendo importantes causas de morte.

A classificação de pré-diabetes permite identificar uma população com risco acrescido de vir a desenvolver diabetes, sendo importante saber se, antes do desenvolvimento da DM, apresentam ou não risco aumentado de DCV. No presente estudo observou-se que, apesar dos dPD terem apresentado as menores taxas de mortalidade e complicações do estudo, o estado de pré-diabético constitui, ainda assim, um marcador de mau prognóstico em doentes com SCA, tendo-se verificado que a longo prazo estes doentes apresentam, igualmente, um elevado risco de eventos cardíacos adversos (sobretudo MACCE), resultado este, que se verificou congruente com estudos anteriores<sup>(17, 24)</sup>. O MACCE, um dos parâmetros avaliados, apresentou uma frequência semelhante entre os doentes. As possíveis razões apontadas para este resultado poderão estar relacionadas com o diferente tratamento administrado nos doentes, (possivelmente) mais preocupado nos diabéticos, tendo em conta que são uma população de risco. Nitratos, diuréticos, BB e medicamentos hipoglicemiantes, usados maioritariamente em diabéticos, poderão ter

contribuído beneficemente neles. A doença multiarterial (lesão de 2 e 3 vasos) é factor predisponente de MACCE, tendo sido registada em ambos os doentes em estudo. Relativamente à colestrolémia, verificou-se que os pré-diabéticos surgiam mais frequentemente com valores LDL elevados e HDL baixos, podendo ter contribuído para o aumento dos MACCE nestes doentes, dado serem promotores da aterogénese.

È sabido que as DCV e mortalidade quando associadas à DM exigem tempo para evoluírem e manifestarem-se, justificando assim a maior ocorrência de efeitos adversos nos dDMP comparativamente aos restantes doentes e ainda, o facto de a mortalidade intra-hospitalar apenas ter ocorrido nos doentes diabéticos, sendo cerca de 1,6 vezes mais elevadas nos doentes com DMP do que nos doentes com DMN. Contudo como já se referiu, o panorama tende a alterar-se. De facto, durante os primeiros meses após o internamento as taxas de mortalidade dos três grupos em estudo tendem a convergir, deixando de haver diferença significativa entre elas. Divergindo de novo no “follow-up”, observando-se que os doentes com DMP voltam a apresentar as taxas mais elevadas de mortalidade (cerca do triplo da taxa de mortalidade dos dPD).

Os aspectos positivos a referir na presente investigação incluem: a admissão aleatória dos doentes em estudo tendo como único critério de selecção a presença de um dos distmetabolismos glucídicos em estudo e a utilização de critérios padronizados para a definição de SCA. Contudo, algumas limitações devem ser mantidas em mente aquando da interpretação dos resultados, sendo de salientar: o reduzido número de doentes em estudo; o facto de o estudo ser restringido unicamente a doentes do mesmo hospital, podendo não se verificar noutras raças ou culturas; não haver informações disponíveis sobre a duração da diabetes ou adequação do controlo quer nos doentes com DMP quer nos casos de diabetes diagnosticados durante o internamento.

**Conclusão:**

Os resultados deste estudo foram congruentes com outros estudos, demonstrando que doentes com dismetabolismo glucídico admitidos com SCA apresentam um risco elevado de complicações e mortalidade, sendo o seu prognóstico reservado. A principal conclusão a retirar deste estudo é que doentes com DMN, ou pré-diabetes, admitidos com SCA, apresentaram taxas de mortalidade ao ano relativamente próximas da dos dDMP e taxas de eventos cardiovasculares *major* sobreponíveis, alertando para a importância do diagnóstico e terapêutica antidiabética precoces nestes doentes.

Verifica-se uma tendência para o aumento do número de doentes com DM e outros dismetabolismos metabólicos e sendo o SCA a principal causa de morte destes doentes, torna-se cada vez mais urgente uma acção sinérgica entre cardiologistas e endocrinologias de forma a modificar o panorama actual. Urge, assim, agir activamente no rigoroso controlo glicémico e nos demais factores de risco cardiovascular assim como na implementação do adequado tratamento da SCA, primando por uma efectiva medicação cardíaca bem como pelas necessárias intervenções cardiovasculares.

## **Referências bibliográficas:**

1. Roglic G, Unwin N, Bennett P, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-5.
2. Diabetes and Acute coronary syndromes – a cardiologist’s view : Diabetes and Vascular Disease Research; SAGE publications 2005 2:101.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
4. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
5. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:171-9.

6. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Care* 1996; 13:80-83.
7. Malmberg K, Ryden L, Efendic S 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.
8. S. R. et al(2007). *Glicemia na Admissão: Factor Preditivo*. Serviço de Cardiologia, Hospital de São Marcos, Braga, Portugal: rev. Port. Card.
9. Monteiro S, Monteiro P., Gonçalves F., Freitas M., Providência L., Hyperglycaemia at admission in Acute Coronary Syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics: *European J. Cardiovasc. Prevention and Rehab.* 2010, vol 17; No2.
10. Diabetic Nephropathy (Position Statement) In: Clinical practice Recommendations 2003: *Diabetes Care* 2003;26(suppl. 1)
11. Guimarães J, Bastos M., Melo M., Carvalheiro M. NEFROPATIA DIABÉTICA: Taxa de Filtração Glomerular Calculada e Estimada. Coimbra. *Acta Med Port* 2007; 20: 145-150

12. Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1998; 224:31-38
13. Galcera-Tomas J, Melgarejo-Moreno A, Garcia-Alberola A, et al. Prognostic significance of diabetes in Acute Myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997; 126:296-242.
14. Kristen franklin MD, Robert J, et al. Implications of Diabetes in Patients with Acute Coronary Syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *ARCII Intern Med.* 2004 164: 1457-1463.
15. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation Myocardial Infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000; 102: 2031-7.
16. T Killip e Kimball JT: O tratamento do infarto do miocárdio em unidade coronariana: uma experiência de dois anos de 250 pacientes. *J Am Coll Cardiology* 1967; 20: 457-464
17. Otten R, Kline-Rogers E, Meier D J, Dumasia R, Fang J, et all: Impact of pre-diabetic state on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Heart*2005; 91: 1466-1468.



18. Garcia M.J, McNamara P.M, Gordon T, Kannel W.B; Morbidity and mortality in Diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974; 23: 105-111.
19. Umpierrez G.E, Isaacs S.D; Bazargan N, You X, Thaler L.M, Kitabchi A.E; Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endoc Metab* 2002; 87:978-982.
20. Krinsley J.S; Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in heterogeneous population of critically ill patients; *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471-1478.
21. Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:563-568.
22. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for stenting Trial) diabetic substudy. *Circulation*. 1997; 100:2477-2484.
23. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Heart* 2005;149(1):168-174.

24. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22:45–9. [ PubMed].
25. Hyperglycaemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From The American Heart Association Diabetes Committee of The Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolic. *Circulation* published on-line Feb 25, 2008
26. Kersten. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *J Am Physiol*. 1998;275:H721-5.
27. Tansey MJ. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1983; 2:419-22

## **Agradecimentos**

A terminar esta tese de mestrado resta-me deixar os meus sinceros agradecimentos às individualidades que, de várias formas, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade.

Ao orientador Professor Doutor Lino Gonçalves e à co-orientadora, Dr<sup>a</sup> Natália António, por toda a dedicação, compreensão e empenho patentes, pela disponibilidade que apresentaram na realização deste trabalho e pelo estímulo e exigência crescente que foi impondo, podendo afirmar que a estes devo a graça de estar neste momento a fazer esta nota de agradecimento

Ao serviço de cardiologia dos Hospitais Universitários de Coimbra, pela cedência da base de dados e à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A todos os doentes cujos dados entraram no presente estudo, contribuindo para a realização da presente dissertação.

A todas as individualidades, que embora de forma subtil, contribuíram para o presente estudo.

A todos o meu profundo agradecimento.