

# Diabetes Mellitus e Glicemia como Preditores de Mortalidade na Intervenção Coronariana Primária

*Diabetes Mellitus and Glucose as Predictors of Mortality in Primary Coronary Percutaneous Intervention*

Renato Budzyn David, Eduardo Dytz Almeida, Larissa Vargas Cruz, Juliana Cañedo Sebben, Ivan Petry Feijó, Karine Elisa Schwarzer Schmidt, Luísa Martins Avena, Carlos Antonio Mascia Gottschall, Alexandre Schaan de Quadros

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Diabetes Mellitus e glicemia de admissão são importantes fatores de risco para mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, mas a contribuição relativa e independente de cada um deles permanece em debate na literatura.

**Objetivo:** Analisar a influência de diabetes mellitus e da glicemia de admissão na mortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo incluindo todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária em um centro terciário de cardiologia no período de dezembro de 2010 a maio de 2012. Foram coletados dados clínicos, laboratoriais e angiográficos, com seguimento clínico de 30 dias após o evento. A análise multivariada dos fatores de risco estudados foi ajustada para as variáveis do escore GRACE.

**Resultados:** Dentre os 740 pacientes incluídos, a prevalência de diabetes mellitus relatada foi de 18%. Na análise simples, tanto diabetes mellitus quanto glicemia de admissão foram preditores de mortalidade em 30 dias. Entretanto, após ajuste de potenciais confundidores na análise multivariada, o risco proporcionado pelo diabetes mellitus deixou de ser significativo (risco relativo: 2,41, intervalo de confiança de 95%: 0,76 – 7,59;  $p = 0,13$ ) enquanto a glicemia de admissão permaneceu como preditor independente de mortalidade em 30 dias (risco relativo: 1,05, intervalo de confiança de 95%: 1,02 – 1,09;  $p \leq 0,01$ )

**Conclusão:** Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária, a glicemia de admissão foi um preditor independente de mortalidade mais robusto e acurado do que o diagnóstico prévio de diabetes, reforçando o papel importante da resposta inflamatória no desfecho desse grupo de pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Glicemia; Marcadores Biológicos; Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea.

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus and admission blood glucose are important risk factors for mortality in ST segment elevation myocardial infarction patients, but their relative and individual role remains on debate.

**Objective:** To analyze the influence of diabetes mellitus and admission blood glucose on the mortality of ST segment elevation myocardial infarction patients submitted to primary coronary percutaneous intervention.

**Methods:** Prospective cohort study including every ST segment elevation myocardial infarction patient submitted to primary coronary percutaneous intervention in a tertiary cardiology center from December 2010 to May 2012. We collected clinical, angiographic and laboratory data during hospital stay, and performed a clinical follow-up 30 days after the ST segment elevation myocardial infarction. We adjusted the multivariate analysis of the studied risk factors using the variables from the GRACE score.

**Results:** Among the 740 patients included, reported diabetes mellitus prevalence was 18%. On the univariate analysis, both diabetes mellitus and admission blood glucose were predictors of death in 30 days. However, after adjusting for potential confounders in the multivariate analysis, the diabetes mellitus relative risk was no longer significant (relative risk: 2.41, 95% confidence interval: 0.76 – 7.59;  $p$ -value: 0.13), whereas admission blood glucose remained and independent predictor of death in 30 days (relative risk: 1.05, 95% confidence interval: 1.02 – 1.09;  $p$ -value  $\leq 0.01$ ).

**Conclusion:** In ST segment elevation myocardial infarction patients submitted to primary coronary percutaneous intervention, the admission blood glucose was a more accurate and robust independent predictor of death than the previous diagnosis of diabetes. This reinforces the important role of inflammation on the outcomes of this group of patients. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Blood Glucose; Biological Markers; Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Correspondência: Alexandre Schaan de Quadros •

Avenida Princesa Isabel, 370, Santana, CEP 90620-000, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br; quadros.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 12/02/14; revisado em 06/05/14; aceito em 09/05/14.

DOI: 10.5935/abc.20140130

## Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um estabelecido fator de risco para mortalidade em pacientes que apresentam Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST (IAMCSST)<sup>1-3</sup>. A glicemia da admissão, quando elevada, também está diretamente relacionada com mortalidade a curto prazo após IAMCSST<sup>4-9</sup>, independentemente do diagnóstico prévio de DM<sup>10-14</sup> e da terapia de reperfusão utilizada<sup>15</sup>. A Intervenção Coronariana Percutânea Primária (ICPp), atualmente, é a terapia de reperfusão de escolha em pacientes com IAMCSST quando realizada em tempo hábil e por hemodinamicistas experientes<sup>16,17</sup>, mas estudos prévios, que analisaram a influência da glicemia de admissão em desfechos após IAMCSST, são escassos ou não representativos da atual prática de cardiologia intervencionista<sup>18-20</sup>.

A hiperglicemia que ocorre em pacientes com IAMCSST tem fisiopatologia diferente daquela presente em pacientes com DM em condição clínica estável<sup>21</sup>. As diretrizes mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia frisam as controvérsias no manejo agudo da glicemia dos pacientes com IAMCSST e apontam para a necessidade de análises mais aprofundadas dessa questão na prática médica contemporânea<sup>22</sup>. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do DM e da hiperglicemia de admissão na mortalidade a curto prazo em pacientes com IAMCSST submetidos à ICPp.

## Métodos

### Delineamento

Estudo unicêntrico de coorte prospectivo que incluiu todos os pacientes com IAMCSST submetidos à ICPp em nossa instituição no período de dezembro de 2010 a maio de 2012. Nosso hospital é um centro de referência terciário de alto volume para cardiologia intervencionista, com realização de aproximadamente 2.500 ICP por ano, sendo a ICPp a estratégia de reperfusão de rotina em pacientes com IAMCSST. Todos os pacientes incluídos assinaram o termo livre de consentimento, e o estudo foi avaliado pelo comitê de ética da instituição. Os autores são os únicos responsáveis pelo desenho e pela condução do estudo, incluindo todas as análises, elaboração, edição do manuscrito e a aprovação de seu conteúdo final. Nenhum financiamento externo foi usado para apoiar este estudo.

### Pacientes

Foram considerados para inclusão no estudo os pacientes com IAMCSST hospitalizados em nossa instituição e encaminhados para ICPp pelo médico assistente. Na maioria dos pacientes, este foi o primeiro contato com nossa instituição. IAMCSST foi definido como dor torácica em repouso com duração de mais de 30 minutos associada com (1) elevação do segmento ST > 1 mm em  $\geq 2$  derivações contíguas do eletrocardiograma, ou (2) novo bloqueio de ramo esquerdo. Os critérios de exclusão foram: dor torácica com mais de 12 horas de duração, idade inferior a 18 anos e recusa do paciente em participar do estudo.

A ICPp foi realizada conforme preconizado na literatura<sup>17</sup>. Todos os pacientes foram medicados na admissão com 300 mg de ácido acetilsalicílico e 300 a 600 mg de clopidogrel. Heparina não fracionada (60 a 100 U/kg) foi administrada antes da ICPp. Aspectos técnicos do procedimento, como o tipo e número de stents, o uso de dispositivos adjuntos e o uso de glicoproteína IIb/IIIa, ficaram a critério do médico hemodinamicista responsável pela ICPp.

A coleta de sangue para análise laboratorial foi realizada na sala de emergência, antes de seu encaminhamento para a sala de hemodinâmica.

### Resultados clínicos e seguimentos

Os pacientes foram acompanhados durante a internação hospitalar e por contato telefônico 1 mês após a alta hospitalar. O fluxo coronário antes e após os procedimentos foi avaliado e descrito conforme o critério *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI)<sup>23</sup>. A perfusão miocárdica foi avaliada pelo *Blush* miocárdico<sup>24</sup>. Trombose de stent foi definida de acordo com os critérios da *Academic Research Consortium* (ARC)<sup>25</sup>. Delta T foi definido como o tempo entre o início da dor torácica e a apresentação no hospital. Tempo porta-balão foi considerado aquele entre a chegada ao hospital até a primeira inflação do balão dentro da artéria relacionada com o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). A definição de DM foi baseada na informação do paciente e no uso de medicações hipoglicemiantes.

Em relação ao seguimento, Eventos Cardiovasculares Maiores (ECVM) foram definidos como a combinação de óbito por todas as causas, novo IAM ou Acidente Vascular Cerebral (AVC). Novo IAM foi definido por dor torácica recorrente com nova elevação de biomarcadores séricos, após a queda inicial da curva natural, com elevação do segmento ST ou novas ondas Q. Revascularização de urgência foi definida tanto como um procedimento de revascularização não planejado nos primeiros 30 dias após o IAMCSST, quanto por ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio para tratamento de isquemia recorrente.

### Análise estatística

Análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). O poder do estudo foi calculado utilizando cálculo de comparação de proporções. Para o tamanho amostral de nosso estudo, o poder para detecção de diferença no desfecho de óbito em 30 dias entre pacientes diabéticos e não diabéticos foi de 82% (teste de Fisher). Variáveis categóricas foram relatadas como frequência e porcentagem. Dados contínuos foram apresentados como média e desvio padrão. As variáveis foram consideradas normais, de acordo com a observação de suas medidas de tendência central, curtose e assimetria nos histogramas de frequência, sendo também considerado o tratamento estatístico utilizado em estudos prévios. Foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para comparações entre variáveis categóricas. O teste t foi usado para comparações entre variáveis contínuas. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Análise multivariada com modelos de regressão logística *stepwise backwards* foi utilizada para identificar preditores independentes de mortalidade cardiovascular 30 dias após alta hospitalar. Inicialmente, foi realizado um modelo incluindo somente DM e o escore GRACE, para avaliar a contribuição do DM na taxa de eventos, corrigido por um escore robusto e que incluiu comorbidades e variáveis clínicas. Após, foi realizada uma segunda análise multivariada, incluindo-se DM, o escore GRACE<sup>26,27</sup> e outras variáveis com significância estatística no presente estudo. As variáveis dependentes incluídas neste modelo foram escore GRACE, fluxo TIMI 3 pós-ICP, DM, delta T, glicemia e colesterol.

## Resultados

Durante o período do estudo, 740 pacientes foram submetidos à ICP durante as primeiras 12 horas após IAMCSST. DM esteve presente em 134 pacientes (18%), e a Tabela 1 compara características de base dos pacientes com e sem DM. Os pacientes com DM eram mais velhos, mais frequentemente mulheres e tinham mais hipertensão, dislipidemia e angina prévia. Tabagismo foi menos comum em diabéticos, mas o uso

crônico de aspirina foi mais frequente. Aproximadamente 40% dos infartos foram em parede anterior, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem DM. Os pacientes com DM apresentaram maior Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência abdominal.

Em relação às características laboratoriais, os pacientes com DM apresentaram maior glicemia de admissão e menor nível de colesterol plasmático.

As comparações entre as características angiográficas dos pacientes com ou sem DM foram geralmente similares, mas os pacientes com DM apresentaram taxas mais baixas de escore *Blush* 3 após o procedimento (57% vs. 69%;  $p < 0,01$ ). Os stents implantados foram, em sua maioria (99,3%), os convencionais.

Durante o acompanhamento hospitalar, os pacientes com DM apresentaram taxas de arritmia grave ou parada cardíaca (11,5% vs. 7,7%;  $p = 0,15$ ) e trombose de stent (3,1% vs. 3%;  $p = 0,96$ ) semelhantes as dos pacientes sem DM, mas a ocorrência de insuficiência renal aguda (8,5% vs. 2,5%;  $p < 0,01$ ), a necessidade de ventilação mecânica (11,5% vs. 6,5%;  $p = 0,04$ ) e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (13,7% vs. 6,5%;

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes (n =740) conforme presença de diabetes mellitus

Característica	DM (n = 134)	Não DM (n = 606)	Valor de p
Idade, anos	63 ± 11	60 ± 12	<0,01
Sexo feminino, %	38	29	0,04
Raça branca, %	90	87	0,43
HAS, %	80	61	<0,01
Dislipidemia, %	47	30	<0,01
Tabagismo atual, %	28	45	<0,01
História familiar, %	26	33	0,13
História médica progressiva			
IAM, %	27	20	0,06
CRM, %	5	2	0,19
IRC, %	3	2	0,63
Angina, %	48	36	0,01
Uso diário de AAS, %	41	23	<0,01
DCE, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	86 ± 37	87 ± 31	0,81
Colesterol total, mg/dL	192 ± 52	204 ± 57	0,02
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,6 ± 4,3	26,8 ± 4,1	0,05
CA, cm	96 ± 14	93 ± 15	0,05
PAS, mmHg	136 ± 32	135 ± 29	0,86
Delta T, horas	5,2 ± 5,3	4,6 ± 4,3	0,12
TPB, horas	1,7 ± 1,3	1,56 ± 1,3	0,30
Glicemia de admissão, mg/dL	253 ± 124	143 ± 51	<0,01

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; AAS: ácido acetilsalicílico; DCE: depuração de creatinina endógena; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; TPB: tempo porta-balão; DM: diabetes mellitus.

$p = 0,01$ ) foram maiores nos primeiros. A Figura 1 demonstra os seguimentos de 30 dias conforme a presença de DM. Houve maior incidência de ECVM (20,1 vs. 11,6;  $p < 0,01$ ) e de óbito (16,4% vs. 7,3%;  $p < 0,01$ ) nos pacientes com DM.

A análise multivariada para o desfecho de mortalidade em 30 dias foi realizada inicialmente somente com as variáveis DM e GRACE, sendo que ambas se mostraram preditoras do desfecho analisado: escore de risco de GRACE (Risco Relativo – RR: 1,048, Intervalo de Confiança de 95% – IC95%: 1,037 – 1,059;  $p < 0,01$ ) e DM (RR: 1,926, IC95% 1,016 – 3,650;  $p = 0,04$ ). O modelo completo, com a inclusão de outras variáveis e da glicemia de admissão, está demonstrado na Tabela 2, observando-se que, em um contexto que contemplou variáveis representativas do risco basal do paciente, resultado da ICPp e glicemia de admissão, o DM perdeu a significância estatística. Não obstante, a glicemia de admissão comprovou ser um importante preditor de mortalidade em 30 dias, pois, para cada aumento de 10 mg/dL de glicose, houve um aumento de 5% no RR de

eventos (RR: 1,05, IC95%: 1,02 – 1,09;  $p < 0,01$ ). Avaliamos o ponto de corte da glicemia para predição ótima do desfecho primário por curva ROC (sigla do inglês *Receiver Operating Characteristic*), identificando o valor de 159 mg/dL com sensibilidade de 63% e especificidade de 68%, com área sob a curva de 0,65 (IC95%: 0,61 – 0,69).

## Discussão

O presente estudo confirma que o risco de eventos em pacientes diabéticos que apresentam IAMCSST e são submetidos à ICPp é aumentado, e que o DM é um preditor de eventos a curto prazo quando corrigido para diversas comorbidades representadas no escore de risco GRACE<sup>26,27</sup>. No entanto, quando outras variáveis foram acrescentadas no modelo, principalmente a glicemia de admissão, observou-se que o DM perdeu sua significância estatística no modelo multivariado para prever mortalidade em 30 dias. Esses resultados demonstram a importância da hiperglicemia de admissão como fator de risco para eventos a curto prazo nesse contexto e sugerem que um percentual

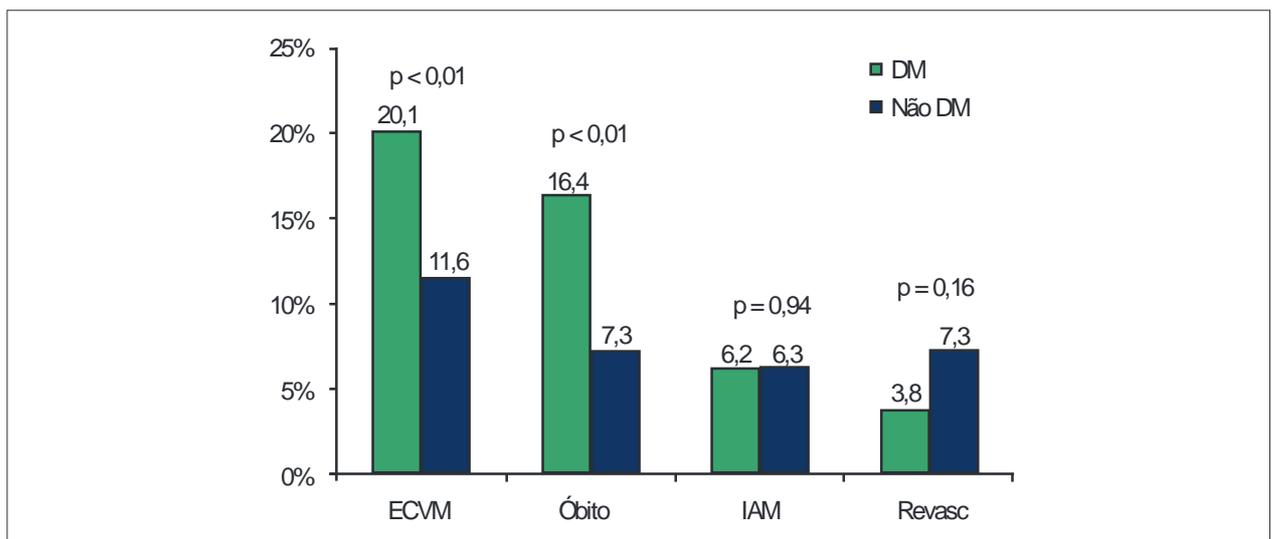


Figura 1 – Desfechos em seguimentos de 30 dias ( $n = 740$ ) conforme presença de diabetes mellitus (DM). ECVM: eventos cardiovasculares maiores; IAM: novo infarto agudo do miocárdio; Revasc: nova revascularização.

Tabela 2 – Análise de regressão logística múltipla para óbito em 30 dias

Preditor	Risco relativo	IC95%	Valor de p
GRACE	1,04	1,03 – 1,06	$< 0,01$
TIMI 3 pós-ICP	0,30	0,12 – 0,71	$< 0,01$
DM	2,41	0,77 – 7,60	0,13
Delta T	1,08	1,02 – 1,15	$< 0,01$
Glicemia de admissão*	1,05	1,02 – 1,09	$< 0,01$
Colesterol total	0,99	0,98 – 1,00	0,05

\*Glicemia de admissão foi incluída no modelo com incrementos de 10 mg/dL.  
ICP: intervenção coronária percutânea; DM: Diabetes mellitus.

significativo do risco proporcionado pelo DM seja mediado pela hiperglicemia de admissão, que é mais comum e mais pronunciada do que nos pacientes sem DM.

A hiperglicemia nos pacientes com DM é causada por resistência à ação da insulina e por diminuição de produção nas células pancreáticas, ao passo que a hiperglicemia de estresse, que ocorre no IAM e em outras doenças agudas graves, é provocada por uma combinação complexa na secreção de hormônios como adrenalina, glucagon, hormônio do crescimento e citocinas. Além de representar um marcador da gravidade da situação clínica, a hiperglicemia de estresse também pode ocasionar dano miocárdico, devido a efeitos adversos, como aumento do estresse oxidativo, ativação plaquetária e disfunção endotelial, com aumento do tamanho do infarto<sup>21</sup>. Estudos prévios têm demonstrado que a hiperglicemia induz à resposta inflamatória no IAM<sup>28</sup>, e que sua resolução está associada com normalização desse efeito<sup>29</sup>. Dois estudos de coorte de pacientes com IAM (com e sem supradenivelamento de ST) demonstraram que a hiperglicemia da admissão foi preditor independente de mortalidade intra-hospitalar<sup>30,31</sup>, porém não atingiu significância estatística para mortalidade a longo prazo<sup>30</sup>; a hiperglicemia da admissão ainda demonstrou efeito variável no impacto de mortalidade quando os pacientes eram subdivididos por faixas etárias<sup>31</sup>. Ademais, análise do estudo CARDINAL demonstrou que o achado de redução da glicemia nas primeiras 24 horas após o infarto se associou com menor mortalidade em 30 dias em pacientes não diabéticos<sup>32</sup>.

Os pacientes portadores de DM apresentam dano estrutural microvascular e disfunção endotelial difusa, o que contribui para a diminuição da perfusão sanguínea, principalmente em um contexto de hipoperfusão aguda, como o IAMCSST<sup>33</sup>. No presente estudo, observamos que o percentual de pacientes que obtiveram *Blush 3* após o procedimento foi menor no grupo com DM, corroborando esses achados e confirmando estudos prévios<sup>34</sup>. Mesmo com um score 3 de TIMI após ICPp, pacientes com DM têm menor resolução completa do segmento ST após colocação do stent, o que também demonstra comprometimento no fluxo microvascular<sup>35</sup>. Esses achados contribuem para a pior evolução cardiovascular que os pacientes com DM apresentam após o IAMCSST.

Estudos recentes têm sugerido que o DM está associado principalmente a piores desfechos a longo prazo em pacientes com IAMCSST, enquanto que o aumento de risco cardiovascular seria mediado principalmente pela hiperglicemia. Ishihara e cols.<sup>18</sup> e Hoebbers e cols.<sup>19</sup> demonstraram que a hiperglicemia, mas não o DM, está associada a eventos adversos a curto prazo em população com IAMCSST submetida à ICP. Ergelen e cols.<sup>20</sup> analisaram a evolução clínica de pacientes com IAMCSST, conforme a combinação entre a presença de DM e a glicemia de admissão: DM com hiperglicemia de admissão, DM sem hiperglicemia de admissão, ausência de DM com hiperglicemia de admissão e ausência de DM sem hiperglicemia de admissão. Observou-se que os pacientes sem DM e com hiperglicemia de admissão apresentam maior risco de mortalidade intra-hospitalar, enquanto que os piores desfechos a longo prazo ficaram com pacientes diabéticos

com hiperglicemia de admissão hospitalar. Esses resultados concordam com Kosiborod e cols.<sup>7</sup>, que, em grande estudo populacional de pacientes com IAM, mostraram que o risco de mortalidade em pacientes com elevada glicemia de admissão é maior em pacientes sem antecedente de DM, quando comparado com os pacientes diabéticos. Esse efeito não se restringe apenas ao contexto do IAMCSST, já que pacientes internados em unidades de terapia intensiva com doenças agudas graves e com hiperglicemia na admissão também apresentaram pior evolução clínica do que aqueles com glicemia menor<sup>36</sup>.

Nosso estudo reforça as observações descritas acima, já que demonstra que o papel prognóstico desfavorável da hiperglicemia para eventos a curto prazo é mais intenso e independente daquele do DM<sup>18</sup>. Uma característica importante do nosso estudo é que foram incluídos pacientes não selecionados, consecutivos, e representativos da prática clínica do mundo real. O percentual de paciente diabéticos foi de 18%, o que é semelhante aquele relatados em outros estudos (17 a 21%)<sup>2,34,37</sup>.

### Limitações

A ausência de medidas de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) pode ser considerada uma limitação deste estudo. Aproximadamente 50% dos pacientes com IAMCSST apresentam alteração no metabolismo da glicose<sup>38</sup>, e o dado de HbA1c pode ser critério diagnóstico de DM<sup>39</sup>. Por outro lado, já foi demonstrado que a hiperglicemia de admissão tem um papel prognóstico mais relevante do que HbA1c elevada<sup>40</sup>, e a HbA1c tem maior significância na predição de eventos a longo prazo do que a curto prazo<sup>9,41</sup>. A definição utilizada para o diagnóstico de DM (referido pelo paciente) pode ter subestimado o número de pacientes com essa doença, mas é importante ressaltar que o percentual de pacientes com DM incluídos neste estudo foi semelhante ao de relatos anteriores, e a glicemia dos pacientes com DM foi significativamente maior do que aquela dos pacientes sem esse diagnóstico. A avaliação da função ventricular durante a internação ficou a critério da equipe médica assistente, sendo que o protocolo deste estudo não incluiu a coleta rotineira e prospectiva dessa informação. O alto percentual de dados faltantes em relação à essa variável (> 25%) não permitiu sua análise acurada, o que tem sido também uma limitação de outros estudos observacionais incluindo pacientes com IAM submetidos à ICPp.

### Conclusão

Esta análise contemporânea com pacientes consecutivos e representativos da prática clínica de um centro terciário em cardiologia intervencionista confirma o risco aumentado de pacientes com DM submetidos à angioplastia primária. Além disso, demonstra o importante papel prognóstico da hiperglicemia na admissão para predição de eventos cardiovasculares a curto prazo, que é independente de várias comorbidades, de outras características clínicas e inclusive do diagnóstico de DM, sendo mais intenso do que este.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: David RB, Sebben JC, Gottschall CAM, Quadros AS; Obtenção de dados: David RB, Sebben JC, Feijó IP, Schmidt KES, Avena LM; Análise e interpretação dos dados E Redação do manuscrito: David RB, Almeida ED, Cruz LV, Quadros AS; Análise estatística: David RB, Almeida ED, Quadros AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: David RB, Almeida ED, Cruz LV, Sebben JC, Feijó IP, Schmidt KES, Avena LM, Gottschall CAM, Quadros AS.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, et al. Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J*. 2004;25(11):926-31.
2. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1422-7.
3. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):883-8.
4. Naber CK, Mehta RH, Jünger C, Zeymer U, Wienbergen H, Sabin GV, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol*. 2009;103(5):583-7.
5. Dirkali A, van der Ploeg T, Nangrahy M, Cornel JH, Umans VA. The impact of admission plasma glucose on long-term mortality after STEMI and NSTEMI myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2007;121(2):215-7.
6. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, 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(9):982-8.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111(23):3078-86.
8. Wong VW, Ross DL, Park K, Boyages SC, Cheung NW. Hyperglycemia: still an important predictor of adverse outcomes following AMI in the reperfusion era. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(2):85-91.
9. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(6):704-11.
10. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1827-31.
11. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111(6):754-60.
12. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1748-54.
13. Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):269-75.
14. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8.
15. de Mulder M, Cornel J-H, van der Ploeg T, Boersma E, Umans VA. Elevated admission glucose is associated with increased long-term mortality in myocardial infarction patients, irrespective of the initially applied reperfusion strategy. *Am Heart J*. 2010;160(3):412-9.
16. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
17. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Col Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.
18. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *American J Cardiol*. 2007;99(12):1674-9.
19. Hoebels LP, Damman P, Claessen BE, Vis MM, Baan JJr, van Straalen JP, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(1):53-9.
20. Ergelen M, Uyarel H, Cicek G, Isik T, Osmonov D, Gunaydin ZY, et al. Which is worst in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction? Hyperglycaemia? Diabetes mellitus? Or both? *Acta Cardiol*. 2010;65(4):415-23.
21. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807.
22. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.

23. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312(14):932-6.
24. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998;97(23):2302-6.
25. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
26. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
27. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
28. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3129-35.
29. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes.* 2004;53(8):2079-86.
30. Pesaro AE, Nicolau JC, Serrano Jr CV, Truffa R, Gaz MV, Karbstein R, et al. Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):84-8.
31. Nicolau JC, Serrano CV Jr, Giraldez RR, Baracioli LM, Moreira HG, Lima F, et al. In patients with acute myocardial infarction, the impact of hyperglycemia as a risk factor for mortality is not homogeneous across age-groups. *Diabetes Care.* 2012;35(1):150-2.
32. 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 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1289-97.
33. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maehara K, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels.* 1997;12(6):267-74.
34. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95(11):1375-7.
35. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, Marble SJ, Antman EM, Cannon CP, et al. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J.* 2002;144(4):649-56.
36. Evans NR, Dhatriya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. *Clin Med.* 2012;12(2):137-9.
37. Lavi S, Kapeliovich M, Gruberg L, Roguin A, Boulos M, Grenadier E, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. *Int J Cardiol.* 2008;123(2):117-22.
38. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(3):136-43.
39. 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.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
40. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Ragot S, Duengler F, Sosner P, et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction. *Diabet Med.* 2004;21(4):305-10.
41. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Haemoglobin A(1c), acute hyperglycaemia and short-term prognosis in patients without diabetes following acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabet Med.* 2012;29(12):1493-500.