

Aplicabilidade clínica da hemoglobina glicada na evolução do paciente com hiperglicemia hospitalar

Clinical applicability of glycated hemoglobin in the evolution of patients with hospital hyperglycemia

Beatriz Dal Santo Francisco Bonamichi^{1,2}, João Eduardo Nunes Salles¹, Carolina Ferraz¹, Adriano Namó Cury¹, Rubens Sargaço²

Recebido do Hospital Samaritano.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Diabetes Mellitus (DM) consiste em uma doença crônica ocasionada pela hiperglicemia. Sabe-se que essa patologia esta presente em aproximadamente 10% das internações hospitalares, e que uma porcentagem significativa dos pacientes com Diabetes Mellitus apresenta-se sem diagnóstico prévio no momento da internação. A hiperglicemia pode provocar efeitos deletérios no organismo como processo inflamatório.

OBJETIVO: Avaliar a HbA1c como ferramenta diagnóstica e preditiva da evolução clínica de pacientes com e sem diagnóstico de Diabetes Mellitus, avaliada durante período de internação hospitalar e sua relação com as complicações hospitalares.

MÉTODOS: Foram avaliados 100 paciente no período de um ano e verificado através do protocolo Institucional NUMAD (Núcleo de assistência ao Pacientes Diabético) os valores de hemoglobina glicada HbA1c em pacientes com hiperglicemia.

RESULTADOS: Os pacientes sem diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus apresentaram HbA1c entre 5,8% e 7,5%, com a mediana do tempo de internação de 9 dias, sem complicações. Os pacientes com Diabetes Mellitus que evoluíram com complicações, apresentaram HbA1c entre 7,3% e 12,4% e correspondiam a 20% do estudo, com tempo de internação de 34,5 dias.

DISCUSSÃO: Estudos descrevem a prevalência de hiperglicemia relacionada a mortalidade e período de internação hospitalar, e principalmente em relação a hemoglobina glicada como marcador de gravidade independente da patologia. Nosso estudo demonstrou a importância dessa ferramenta como um aliado ao tratamento hospitalar. **CONCLUSÃO:** A HbA1c demonstrou em nosso estudo ser um marcador prognóstico e preditivo importante em pacientes com hiperglicemia hospitalar.

Descritores: Diabetes Mellitus; Hiperglicemia; Hemoglobina A glicosilada/uso diagnóstico; Hospitalização

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease caused by hyperglycemia. It is known that this disease is present in approximately 10% of hospital admissions, and there is a significant percentage of patients with Diabetes Mellitus presents with no previous diagnosis at admission. Hyperglycemia can cause deleterious effects in the body as an inflammatory process.

OBJECTIVE: To evaluate the HbA1c as a diagnostic and predictive tool outcome of patients with and without diagnosis of Diabetes Mellitus, performed during hospital stay and its relation with the hospital complications.

METHODS: A total of 100 patients in the period of a year and verified by the Institutional NUMAD protocol (service core to Diabetic Patients) the glycated hemoglobin HbA1c in patients with hyperglycemia.

RESULTS: Patients with no previous diagnosis of Diabetes Mellitus had HbA1c between 5.8% and 7.5%, with the median length of stay of nine days without complications. Patients with Diabetes Mellitus who developed complications, had HbA1c between 7.3% and 12.4% and accounted for 20% of the study, with hospital stay of 34.5 days.

DISCUSSION: Studies describe the prevalence of hyperglycemia related mortality and hospital stay, and especially in relation to glycated hemoglobin as a marker of severity regardless of pathology. Our study demonstrated the importance of this tool as an ally to the hospital treatment. **CONCLUSION:** HbA1c demonstrated in our study to be a prognostic and predictive marker important in patients with hospital hyperglycemia.

Keywords: Diabetes Mellitus; Hyperglycemia; Hemoglobin A, glycosylated/diagnostic use; Hospitalization

1. Clínica Médica e Endocrinologia. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Endocrinologia. Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 27/04/2015 – Data de aceite: 29/04/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço de correspondência

Rua Maranhão, 43 – apto. 123
CEP 01240-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 98228-8507

INTRODUÇÃO

Pacientes que necessitam internação hospitalar por diversas patologias podem apresentar hiperglicemia apresentando ou não diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM). Sabe-se que valores elevados de glicemia podem propiciar exacerbação do processo inflamatório sistêmico contribuindo para evolução de complicações intra hospitalares.⁽¹⁻³⁾

A hiperglicemia em um paciente hospitalizado pode ser caracterizada como , “hiperglicemia de estresse”, o qual geralmente é desencadeada devido a ocorrência de uma doença aguda responsável pela liberação de citocinas inflamatórias e hormônios contra reguladores (glucagon, adrenalina, octreotida). Esses hormônios desencadeiam alterações no metabolismo dos carboidratos, incluindo resistência à insulina, comprometimento de sua produção, aumento da gliconeogênese hepática e prejuízo na utilização periférica de glicose. Estudos recentes identificaram a presença de hiperglicemia em 38% dos pacientes admitidos em hospital, dos quais 1/3 não tinha história prévia à admissão.^(1,2)

Nesse ínterim, a elevação glicêmica no paciente internado pode ocorrer pelo DM já diagnosticado ou ainda não diagnosticado, pela variabilidade glicêmica, devido hiperglicemia de estresse ou pelo uso de terapêuticas com potencial hiperglicemiante (glicocorticóides, octreotida, imunossupressores, nutrição enteral e parenteral).⁽³⁻⁵⁾

A hemoglobina glicada (HbA1c), proporciona diferenciação entre hiperglicemia ocasionada devido variabilidade glicêmica secundária a outros fatores da internação ou DM sem diagnóstico prévio.⁽²⁾

A partir dos estudos Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) em 1993 e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) em 1998, a utilização da HbA1c foi estabelecida como parâmetro laboratorial no controle do DM. A glicação não enzimática de proteínas ou reação de Maillard é um processo ligado a hiperglicemia crônica responsável por alterações fisiológicas significativas para o desenvolvimento de complicações crônicas relacionadas ao DM. Sendo assim, a HbA1c tem papel fundamental na monitorização do controle glicêmico por fornecer informações do índice retrospectivo da glicose plasmática.⁽⁴⁻⁷⁾

Em virtude dos efeitos deletérios desencadeados pela hiperglicemia, justifica-se assim o nosso interesse na avaliação da HbA1c e sua relação com a evolução clínica dos pacientes internados, apresentando ou não diagnóstico de DM.

OBJETIVO

Utilizar a HbA1c como ferramenta diagnóstica e preditiva da evolução clínica de pacientes com e sem diagnóstico de DM, avaliada durante período de internação hospitalar e sua relação com as complicações hospitalares.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, observacional. Análise da HbA1c de 100 pacientes com hiperglicemia hospitalar internados no Hospital Samaritano por outras patologias clínicas em um período de um ano. De acordo com o *American Diabetes Association* (ADA) definiu-se como hiperglicemia hospitalar valores glicêmicos acima de 140mg/dl. Foi utilizado método HPLC, empregado pelo laboratório Fleury, com certificado do *The National Glycohemoglobin Standardization Program*. A hiperglicemia hospitalar foi verificada pela glicemia capilar através do glicosímetro Precision Xtra (Abbott), aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Os valores glicêmicos foram avaliados no momento da internação com a medida da glicemia capilar, segundo o protocolo preconizado na Instituição “Núcleo de Assistência ao Paciente Diabético” (NUMAD), obtendo a partir da hiperglicemia hospitalar, a coleta da HbA1c. Foi avaliada a idade, o diagnóstico da internação, diagnóstico prévio ou não de DM, o tempo de permanência intra-hospitalar, a evolução ou não para complicações.

Para análise descritiva dos dados, as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais, comparadas com o teste Qui-Quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas com o teste *t* de Student ou teste exato de Fisher. Foi fixado em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível para rejeição da hipótese de nulidade, assinalando com um asterisco (*) os valores significantes.

RESULTADO

O estudo foi realizado através de 100 pacientes com média de idade de 63,15 anos, sendo que 75% apresentava diagnóstico prévio de DM. Dos 25% dos pacientes com hiperglicemia, mas sem diagnóstico prévio de DM, 52% foram diagnosticados posteriormente com DM, sendo introduzido tratamento domiciliar no momento da alta. Os pacientes sem diagnóstico prévio de DM apresentaram HbA1c entre 5,8% e 7,5%, com a mediana do tempo de internação de 9 dias, sem complicações. Os pacientes com DM que evoluíram com complicações, apresentaram HbA1c entre 7,3% e 12,4% e correspondiam a 20% do estudo, com tempo de internação de 34,5 dias. Os pacientes com DM sem complicações apresentaram HbA1c entre 5,9% e 11,5% com tempo de internação de 11,12 dias. As complicações foram infecções pulmonares (50%), choque séptico (15%), infecção de pele (15%), infecção trato urinário (10%), insuficiência renal (10%).

DISCUSSÃO

Em nossa Instituição é preconizado um protocolo para acompanhamento e tratamento de pacientes com hiperglicemia hospitalar, independente do diagnóstico prévio de DM. Pouco se sabe sobre a importância da HbA1c como marcador prognóstico em pacientes submetidos a internação hospitalar. Por isso nosso interesse em analisar o protocolo e a relação dos valores da HbA1c com a evolução clínica do paciente.

Nosso estudo demonstrou que o aumento da HbA1c foi proporcional ao aumento das complicações hospitalares independente da patologia associada do paciente. Sabe-se que os efeitos deletérios da hiperglicemia comprometem a imunidade e cicatrização, aumento do stress oxidativo, disfunção endotelial, aumento de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, aumento da mitogênese, alterações hidroeletrólíticas e potencial exacerbação de isquemia miocárdica e cerebral, proporcionando assim o aumento dessas complicações.⁽⁸⁻¹³⁾

Entretanto, há poucos relatos na literatura comparando o controle glicêmico com a necessidade ou não de internação, assim como a evolução clínica desses pacientes.

Alguns estudos em pacientes críticos, demonstraram que o controle glicêmico agressivo pode diminuir a mortalidade, a falência de múltiplos órgãos, as infecções sistêmicas, o tempo hospitalar

lar, além dos custos de hospitalização.^(4,5) Já o NICE-SUGAR,⁽¹⁴⁾ caracterizado como importante estudo multicêntrico, multinacional, controlado e randomizado, testou o efeito do controle glicêmico rígido, sendo a mortalidade significativamente maior no grupo de tratamento intensivo. A razão exata para o aumento da mortalidade permanece desconhecida. Nesse interim, ainda em relação ao estabelecimento de meta glicêmica na enfermaria há controvérsia e escassez de estudos, assim como na utilização da HbA1c como um marcador prognóstico para esses pacientes.

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e UKPDS, determinaram a utilização da HbA1c como parâmetro laboratorial no controle do DM^(15,16). Um estudo de Umpierrez et al.⁽¹⁾ sobre algoritmo de tratamento para pacientes com DM na alta hospitalar, avaliou que a verificação da HbA1c é benéfica na adaptação dos regimes de tratamento no momento da alta. Já no nosso estudo, a HbA1c apresentou importância significativa em relação aos pacientes que necessitaram de internação, demonstrando que também pode ser usada como uma ferramenta prognóstica independente da patologia do paciente.

CONCLUSÃO

A análise da HbA1c apresenta-se como um marcador prognóstico e preditivo importante para avaliar o tempo de internação e o risco de complicações hospitalares independente da patologia do paciente.

REFERÊNCIAS

- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hiperglicemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):975-7; *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1402; author reply 1402.
- Center for Disease Control and Prevention. CDC. Diabetes Public Health Resource [Internet]. Atlanta, GA; CDC. [cited 2015 Jan 21]. Available from: www.cdc.gov/diabetes/statistics/index.htm
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117(8):1018-27. Comment in: *Circulation.* 2008;26(117):990-2.
- Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67. Comment in: *N Engl J Med.* 2002;346(20):1586-8; author reply 1586-8; *N Engl J Med.* 2001;345(19):1417-8; *ACP J Club.* 2002;136(3):81; *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):301-5; *Curr Surg.* 2005;62(3):277-82; *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):181-3; *Evid Based Nurs.* 2002;5(2):53.
- Van der Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61. Comment in: *Crit Care.* 2007;11(4):311; *N Engl J Med.* 2006;354(5):516-8; *N Engl J Med.* 2006;354(19):2069-71; author reply 2069-71; *Diabetes Care.* 2007;30(2):403-9; *Can J Anaesth.* 2006;53(9):947-9; *ACP J Club.* 2006;145(2):34. Erratum in: *Diabetes Care.* 2004;27(3):856. Hirsch Irl B [corrected to Hirsch Irl B]. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1255.
- Clement S, Braitwaite SS, Magee MF, Ahmaam A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27(2):553-91.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized study 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(1):57-65. Comment in: *ACP J Club.* 1996;124(1):1.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8. Comment in: *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1460-2.
- Van Den Berhe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67. Comment in: *N Engl J Med.* 2002;346(20):1586-8; author reply 1586-8; *ACP J Club.* 2002 May-Jun;136(3):81; *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1417-8; *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):301-5; *Curr Surg.* 2005;62(3):277-82; *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):181-3; *N Engl J Med.* 2006;354(19):2069-71; author reply 2069-71; *Evid Based Nurs.* 2002;5(2):53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-S61. Comment in: *Diabetes Care.* 2011;34(5):e53; author reply e54.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Isamil-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-31.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117(8):1018-27. Comment in: *Circulation.* 2008;117(8):990-2.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002;48(3):436-72.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97. Comment in: *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(6):383-4; *Can J Anaesth.* 2010;57(2):172-5; *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(5):335-6; *Internist (Berl).* 2010;51(5):670, 672-3. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1346-9. *N Engl J Med.* 2009;361(1):90; author reply 91-2; *J Fam Pract.* 2009;58(8):424-6; *Ann Intern Med.* 2009;151(4):JC2-5; *N Engl J Med.* 2009;361(1):89-90; author reply 91-2.
- The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of the long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
- Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in the patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet.* 1999;354(9178):602. Comment in: *ACP J Club.* 1999;130(1):2-3; *Lancet.* 1998;352(9144):1933; author reply 1934; *Lancet.* 1998;352(9131):832-3. *Lancet.* 1998;352(9144):1934.