

EDUARDO JARDIM BERBIGIER

**IMPACTO DE FATORES CLÍNICO-LABORATORIAIS
SELECIONADOS SOBRE A MORTALIDADE POR INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES ATENDIDOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA NUM PERÍODO DE DOIS ANOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

EDUARDO JARDIM BERBIGIER

**IMPACTO DE FATORES CLÍNICO-LABORATORIAIS
SELECIONADOS SOBRE A MORTALIDADE POR INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES ATENDIDOS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA NUM PERÍODO DE DOIS ANOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira

Professor Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

RESUMO

Introdução: Estratificar o risco de mortalidade em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é indispensável para que medidas terapêuticas sejam aplicadas aos indivíduos de maior risco. Diversos fatores prognósticos com impacto na sobrevida após eventos isquêmicos foram estudados em coortes internacionais. Considerando a variabilidade das populações acometidas por síndromes coronarianas agudas e seus desfechos, os fatores prognósticos deveriam ser validados em coortes baseadas em populações locais antes de serem integradas à prática clínica.

Objetivos: Determinar a mortalidade intra-hospitalar e após seis meses do evento agudo em pacientes admitidos por IAM no HU-UFSC num período de dois anos. Definir os riscos relativos atribuíveis à idade, ao gênero, à função renal e ao grau de elevação de um marcador bioquímico de dano miocárdico sobre a mortalidade.

Métodos: Do total de 305 pacientes internados com diagnóstico de IAM no período de 2004-2005 no HU-UFSC, 112 tiveram o diagnóstico confirmado pela elevação da CK-MB. O estado vital após seis meses do evento foi determinado com informações do banco de dados público SIM (Sistema de Informação de Mortalidade) da Secretaria Estadual de Saúde. As variáveis prognósticas selecionadas (gênero, idade, creatinina e CK-MB) foram dicotomizadas e grupos comparados quanto à mortalidade em análise univariada e multivariada (regressão linear múltipla).

Resultados: A mortalidade seis meses após o IAM foi de 22,3%, sendo que 2/3 desses óbitos ocorreram na fase intra-hospitalar. Os riscos relativos atribuíveis a cada fator de risco foram: RR: 2,45 ($p = 0,02$) para disfunção renal; RR: 0,76 ($p = 0,67$) para CK-MB acima da média, RR: 4,72 ($p = 0,001$) para idade acima da mediana e RR: 0,53 ($p = 0,12$) para gênero masculino. A análise multivariada confirmou como fatores prognósticos independentes para mortalidade a idade e a disfunção renal. A mortalidade de seis meses pós-IAM foi de 16% no grupo com função renal normal, de 33% no grupo com disfunção renal moderada e de 46% no grupo com disfunção renal severa.

Conclusões: Idade e disfunção renal são fatores prognósticos independentes para mortalidade nos primeiros seis meses pós-IAM.

ABSTRACT

Background: Risk stratification in patients presenting with myocardial infarction (MI) is crucial as proper therapeutic measures must be offered to higher risk patients. Several prognostic factors have been validated in international cohorts. Due to the variability among different populations with MI, prognostic factors should be validated in population-based cohorts before their routine use in clinical practice.

Objective: To assess both in-hospital and six month mortality of patients admitted to a college hospital during two consecutive years. To evaluate the impact of known risk factors (older age, male gender, renal dysfunction and high cardiac enzymes level) on mortality.

Method: Three hundred and five medical records of patients with presumable MI were searched for age, gender, serum creatinine peak and serum CK-MB peak during hospitalization. A hundred and twelve patients had a MI diagnosis confirmed by the criteria used on this study and were included on the sample. Patient's vital status were verified six months after hospitalization using a public database (Mortality Information System). Selected prognostic variables (CK-MB, creatinine, age and gender) and mortality were compared between groups using univariate and multivariate analysis (multiple linear regression model). Mortality was also verified according to three different renal function classes: normal, mildly impaired and severely impaired.

Results: Six month mortality after MI was 22,3% whereas 2/3 of deaths occurred inside the hospital. Relative risks according to each risk factor were: RR 2,45 (p=0,02) for renal dysfunction, RR: 0,76 (p=0,67) for CK-MB above the mean, RR:4,72 (p=0,001) for age above the median and RR:0,53 (p=0,12) for male gender. Multivariate analysis confirmed age and renal dysfunction as independent prognostic factors for death (p<0,05). Six month total mortality was 16% in the subgroup with normal renal function, 33% in the mildly impaired renal function subgroup and 46% in the group with severe renal dysfunction.

Conclusions: Age and renal dysfunction are prognostic factors independently related to mortality on six month follow-up after a MI.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doenças Cardiovasculares
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
ESC	Sociedade Européia de Cardiologia
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
GREECS	<i>Association of Creatinine Clearance and In-hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HU	Hospital Universitário
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
InTIME-II	<i>Intravenous nPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early</i>
Lab-HU	Laboratório de Análises Clínicas do HU
OMS	Organização Mundial de Saúde
PURSUIT	<i>Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy</i>
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatística
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SCA	Síndromes Coronarianas Agudas
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 - Fluxograma para obtenção da amostra analisada no estudo.....	8
FIGURA 2 - Freqüência das variáveis analisadas no estudo, na amostra.....	9
FIGURA 3 - Distribuição temporal do total de óbitos ocorridos.....	9
FIGURA 4 - Coeficiente de mortalidade intra-hospitalar, segundo a função renal.....	11
FIGURA 5 - Coeficiente de mortalidade após até seis meses do evento, segundo a função renal.....	11
TABELA 1 - Características de base, segundo a função renal.....	10
TABELA 2 - Valor do coeficiente Beta (β) \pm Erro-Padrão (EP) e respectivos valores exatos de p, para cada variável da análise de regressão linear múltipla.....	12

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
RESUMO.....	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	v
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	vi
SUMÁRIO.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	4
3 METODOLOGIA.....	5
3.1 Desenho.....	5
3.2 Casuística.....	5
3.3 Considerações acerca de parâmetros laboratoriais utilizados.....	5
3.4 Procedimentos.....	5
3.5 Análise Estatística.....	6
3.6 Aspectos Éticos.....	7
4 RESULTADOS.....	8
5 DISCUSSÃO.....	13
6 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
NORMAS ADOTADAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte no mundo¹. Doença Arterial Coronariana (DAC), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Doença Arterial Periférica (DAP) são as principais manifestações das DCV.

Estima-se que 60 milhões de americanos apresentem algum grau de DCV, dentre os quais 50 milhões com hipertensão arterial sistêmica (HAS), 12,4 milhões com DAC e 4,5 milhões com AVE². Síndromes coronarianas agudas (SCA) acometem, aproximadamente, 6 milhões de pessoas por ano no mundo. Desse total, 40% dos eventos são fatais², sendo que 25% dos pacientes vão a óbito antes mesmo de chegar ao hospital¹. No início do ano de 2007, a *American Heart Association* publicou atualização do documento intitulado *Heart Disease and Stroke Statistics* que estimava em 700.000 o número de americanos que apresentarão um primeiro episódio de SCA até o final deste ano. O mesmo documento responsabilizou as SCA por 52% das 911.000 mortes cardiovasculares ocorridas em 2004. Os gastos diretos e indiretos atribuídos às SCA serão de, aproximadamente, 151 bilhões de dólares até o final de 2007¹.

Durante os últimos anos tem sido observada elevação nas taxas de morbidade e mortalidade decorrentes da DCV, ou seja, uma transição epidemiológica (demográfica, econômica e de saúde) em países em desenvolvimento³, configurando uma epidemia global de DCV^{4, 5}. Esta nova realidade requer estratégias de prevenção efetivas e abrangentes. Neste sentido, a identificação de fatores de risco convencionais e emergentes para a DCV e o tratamento adequado de indivíduos de alto risco têm papel fundamental na redução de mortalidade por DCV³.

Cinquenta mil brasileiros morreram por DCV no primeiro trimestre de 2006, o que perfaz um aumento de 32% em relação ao mesmo período do ano 2000. Tal fato comprova que nosso país segue a tendência mundial. No Estado de Santa Catarina, foram gastos quase 13 milhões de reais de janeiro a julho de 2006 nas, aproximadamente 5.500 internações realizadas por SCA⁶.

Os dados e diretrizes referentes ao prognóstico e tratamento das SCA são originários de estudos de caso-controle, coorte e ensaios clínicos randomizados. Eles determinaram os riscos atribuíveis aos diferentes fatores de risco bem como os potenciais benefícios obtidos pela implantação das mais recentes abordagens preventivas e terapêuticas.

Atualmente, existem diversos escores para estratificação de risco de pacientes admitidos por SCA que avaliam parâmetros prontamente disponíveis à admissão. Diversos estudos compararam diferentes escores de risco a fim de guiar o clínico na importante tarefa de identificar pacientes de alto risco que requerem intervenções mais agressivas, daqueles tidos como de baixo risco. Os escores prognósticos mais robustos utilizam dados clínicos, eletrocardiográficos e de biomarcadores de necrose miocárdica. Entretanto, a função renal e a dosagem do peptídeo natriurético tipo B, têm emergido como importantes fatores prognósticos⁷.

O escore TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)⁸ atribui maior risco de morte a pacientes que apresentam: a) idade maior que 65 anos, b) pelo menos três fatores de risco clássicos para DAC, c) documentação de estenose do lúmen coronário de pelo menos 50%, d) desvio do segmento ST ao eletrocardiograma (ECG), e) dois ou mais episódios anginosos nas últimas 24 horas, f) uso de AAS nos sete dias que precederam o evento e g) elevação de biomarcadores cardíacos.

O escore de risco PURSUIT (*Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy*)⁹, por sua vez, relaciona como fatores de risco diretamente relacionados à maior mortalidade: a) idade avançada, b) frequência cardíaca, c) pressão arterial sistólica, d) depressão do segmento ST e e) elevação de biomarcadores cardíacos.

Em 2003 e 2004, o grupo GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), aplicou um modelo de regressão logística multivariada a 26.396 pacientes com SCA, recrutados em mais de 30 países, e publicou escores de risco para mortalidade durante internação hospitalar e até seis meses pós alta hospitalar^{10, 11}, respectivamente. Os escores são baseados em nove parâmetros que, juntos, “explicam” 90% do risco de morte no período considerado. São eles: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, nível de creatinina sérica, classificação de Killip, ocorrência de parada cardíaca, desvio do segmento ST; elevação de biomarcadores cardíacos e, no caso do escore de risco para mortalidade em seis meses, realização de angioplastia coronariana durante a internação.

Os três escores citados foram referenciados como suficientemente calibrados e acurados para serem aplicados a diversas populações vitimadas por SCA ao redor do mundo, em diversos estudos já publicados¹²⁻¹⁶. Em comum, TIMI, PURSUIT e GRACE indicam como fatores de mau prognóstico: idade elevada, desvio do segmento ST e presença de biomarcadores de dano miocárdico (CK-MB ou Troponina I) acima do limite superior.

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade em pacientes com insuficiência renal¹⁷. A disfunção renal é também um fator prognóstico independente para mortalidade nas SCA¹⁸⁻⁴⁰. Paradoxalmente, pacientes com doença renal crônica (DRC) são menos freqüentemente submetidos a intervenções percutâneas coronárias terapêuticas^{19, 31, 39-42}. A mortalidade aumentada nos pacientes com disfunção renal é atribuída a co-morbidades como: diabetes melito, hipertensão arterial, dislipidemia, subutilização de terapias cardioprotetoras (angioplastia coronária e fibrinólise) maior toxicidade dos fármacos e anormalidades da biologia vascular (alterações de coagulação e disfunção endotelial)³⁰.

É importante que fatores prognósticos possam ser validados em coortes baseadas na comunidade, antes da sua integração à prática clínica⁴³. Assim, é possível estimar com maior precisão seu impacto em populações específicas, quando presentes em conjunto com uma SCA. Portanto, levantamentos periódicos de diferentes centros para obtenção de estatísticas próprias são importantes. Dessa forma, riscos e a realidade de cada população são mais bem estimados com o objetivo de direcionar melhor os recursos para os grupos de maior risco, que obterão os maiores benefícios com o tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais:

- Estudar as características dos casos de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) internados no Hospital Universitário Polidoro Ernani Santiago, da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de 01/01/2004 a 31/12/2005.

2.2 Objetivos Específicos:

- Determinar a mortalidade após seis meses do evento isquêmico agudo inicial;
- Definir os riscos relativos de mortalidade atribuíveis à idade, ao gênero, à função renal e ao grau de elevação de um marcador bioquímico de dano miocárdico.

3 MÉTODO

3.1 Desenho:

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo do tipo coorte.

3.2 Casuística:

No período de 01/12/2006 a 01/04/2007 foram analisadas 305 internações de 199 pacientes cujo diagnóstico de alta foi IAM (CID I-21.0 a I-21.9), internados no HU-UFSC nos anos de 2004 e 2005.

Pacientes internados no HU com diagnóstico de IAM e que preenchiam os critérios do “Consenso para a Redefinição do Infarto Agudo do Miocárdio”, elaborado pela Sociedade Européia de Cardiologia em conjunto com o Colégio Americano de Cardiologia⁴⁴ no período de 01/01/2004 a 31/12/2005, foram incluídos na amostra final. Pacientes que não apresentaram elevação e descenso de enzimas típicos de IAM foram excluídos.

3.3 Considerações acerca de parâmetros laboratoriais utilizados:

A quantificação dos níveis de creatinina sérica foi realizada, utilizando-se o método cinético a 500nm, sem desproteinização com picrato alcalino a 25°C. O Laboratório de Análises Clínicas do HU (Lab-HU) estabelece como limite superior para tal teste o valor de 1,2 mg/dL. A concentração de Creatina-Quinase isoenzima MB (CK-MB) é determinada por reações de anticorpos monoclonais aferidas por espectrofotometria, cujo limite superior a 37°C é de 25 U/L. Ambos os testes são fornecidos pelo Wiener Lab. / Rosário – Argentina.

Os valores de referência utilizados pelo Lab-HU definiram os pontos de corte para disfunção renal e dano miocárdico.

3.4 Procedimentos:

Inicialmente, uma lista de 305 eventos ocorridos em 199 pacientes, identificados de acordo com o diagnóstico de alta pelo CID-10, foi obtida no Serviço de Arquivos Médicos e Estatística (SAME) do Hospital Universitário, no período de 2004–2005.

A lista em questão apresentava o número do prontuário do paciente, gênero, data de nascimento e data(s) de alta. A idade na ocasião do evento foi calculada e acrescida à tabela.

Os valores máximos de creatinina sérica e CK-MB documentados durante a internação foram coletados do banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas utilizado

nos computadores do HU com uso de uma senha restrita a médicos e estudantes de Medicina da Instituição. Ao final, obteve-se uma lista de pacientes que preenchiam critério de inclusão, com nome, idade na alta hospitalar, gênero e níveis máximos de creatinina sérica e CK-MB durante a internação.

A fim de verificar a prevalência de morte dos pacientes da presente amostra, foi acessado o *site* da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (<http://www.saude.sc.gov.br>), que disponibiliza tabelas com dados referentes a todas as Declarações de Óbito registradas anualmente (Sistema de Informação de Mortalidade – SIM), para acesso público irrestrito. Estes documentos contêm nome, data de nascimento, data do óbito entre outros. As tabelas referentes aos anos de 2004, 2005 e 2006 foram analisadas e editadas a fim de que somente dados de interesse do pesquisador fossem apresentados. Os dados da amostra de pacientes do HU-UFSC foram cruzados com a lista de óbitos e identificados os óbitos até seis meses após a internação por IAM. Pacientes que apresentaram mais de um IAM durante o período de coleta de dados tiveram apenas o primeiro evento analisado a fim de que não fornecessem dados para dois grupos diferentes. Com o intuito de minimizar o possível viés causado pela semelhança ou igualdade de nomes, as tabelas foram conferidas visualmente e a data de nascimento comparada entre os dados do HU e do SIM.

3.5 Análise Estatística:

Os dados foram tabulados e os gráficos, médias, medianas e desvios-padrões obtidos pela utilização do *Microsoft Office Excel*® versão 2003. A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas *Evidence Based Medicine Calculator*® versão 1.2 e *Statistica*® versão 6.0.

A fim de aplicar o teste χ^2 (Qui-Quadrado) e obter o risco relativo atribuível a cada variável, os valores de creatinina sérica foram dicotomizados de acordo com o valor limite de normalidade (1,2mg/dL) e CK-MB bem como idade, de acordo com a mediana (134 UI/L e 61 anos).

A associação entre mortalidade e as variáveis gênero, idade, CK-MB e creatinina foi inicialmente estimada pelos riscos relativos e respectivos intervalos de confiança de 95%. Após esta análise univariada as quatro variáveis, foram incluídas em um modelo de regressão linear múltipla como variáveis contínuas (idade, CK-MB e creatinina) e dicotômica (gênero). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Para a verificação de mortalidade segundo o grau de função renal, os pacientes foram divididos em três grupos, a saber: a) função renal preservada (creatinina $\leq 1,2$ mg/dl), b)

disfunção renal moderada (creatinina $>1,2$ e $\leq 2,0$ mg/dl) e c) disfunção renal severa (creatinina $>2,0$ mg/dl).

3.6 Aspectos Éticos

O estudo foi realizado segundo as orientações das resoluções nº 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (nº 280/2006) e aprovado segundo documento expedido em 27/11/06.

4 RESULTADOS

Foram analisados 305 supostos casos de IAM ocorridos em 199 pacientes, dentre os quais 167 eventos ocorreram no ano de 2004 e os 138 restantes, no ano de 2005.

Devido à ausência de elevação de marcadores de dano miocárdico, 178 eventos não tiveram diagnóstico de IAM confirmado. Tal discrepância entre o diagnóstico de alta e o critério diagnóstico utilizado neste estudo receberá a devida atenção na seção “Discussão”.

Quinze eventos foram excluídos por terem ocorrido em pacientes previamente internados por IAM no HU, no período analisado.

Após a aplicação dos critérios diagnósticos de IAM⁴⁴ e das exclusões citadas, uma amostra de 112 pacientes foi obtida. O fluxograma para obtenção da amostra está representado na figura 1.

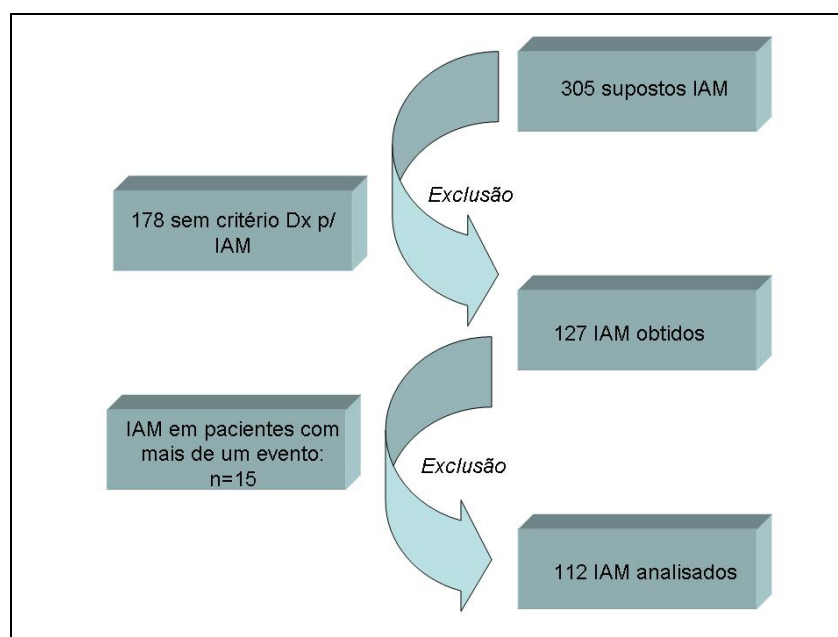


Figura 1: Fluxograma para obtenção da amostra analisada no estudo.

A média de idade dos pacientes do estudo foi de $61,8 \pm 13,1$ anos, com uma mediana de 61 anos. Os pacientes do gênero masculino formaram a maioria da amostra analisada (63,4%). A mediana dos valores máximos aferidos para CK-MB foi de 61U/L, com média de $134,2 \pm 177,5$ U/L. Dentre os 112 eventos, 79 (70,5%) cursaram com pico de CK-MB menor ou igual à média. As características da amostra estudada, representadas por variáveis dicotomizadas, estão resumidas na figura 2.

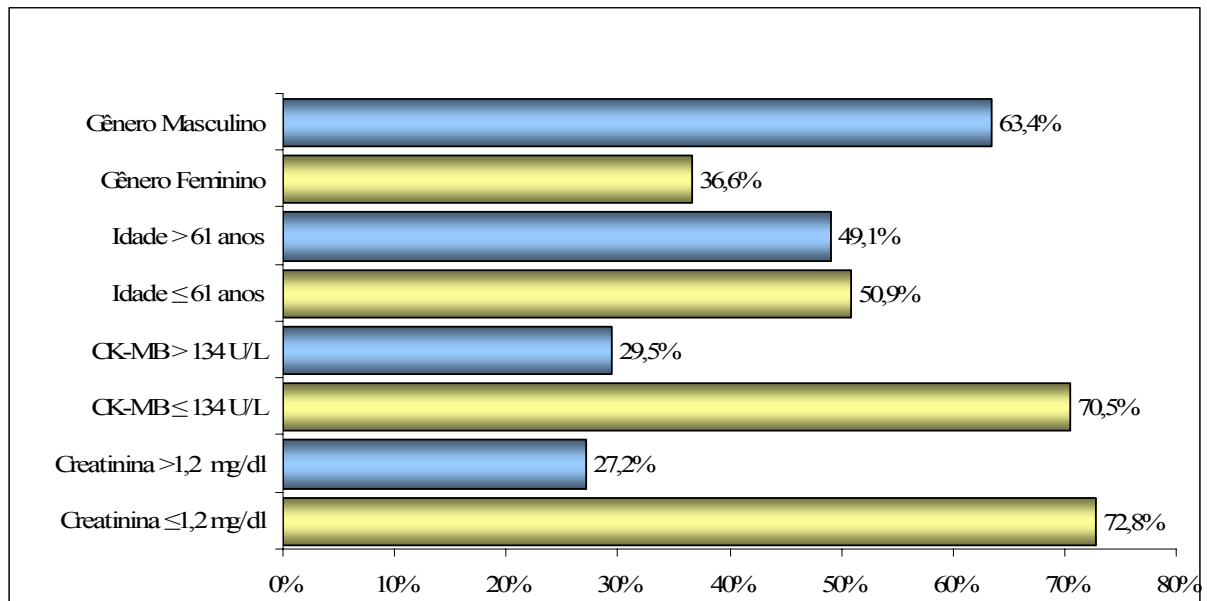


Figura 2: Frequência das variáveis analisadas no estudo, na amostra.

A mortalidade total em seis meses após instalação do evento isquêmico alcançou o percentual de 22,3%, sendo que 64% dos óbitos ocorreram ainda em ambiente intra-hospitalar. Nove dos 96 pacientes que obtiveram alta após IAM foram a óbito em um prazo de até seis meses após a instalação do evento isquêmico, perfazendo mortalidade extra-hospitalar de 9,4%. A distribuição temporal de mortalidade está demonstrada na figura 3:

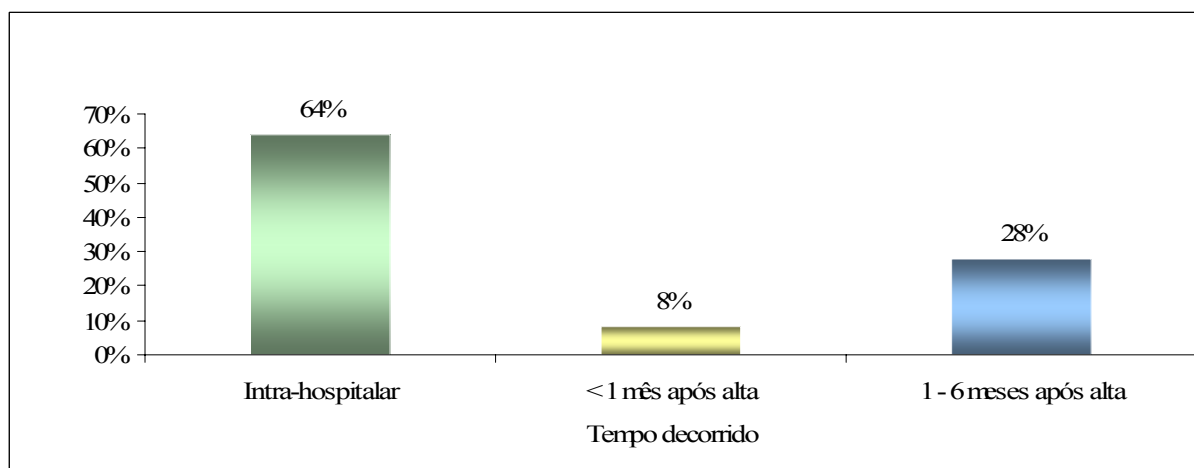


Figura 3: Distribuição temporal do total de óbitos ocorridos.

A divisão da amostra segundo a presença ou não de disfunção renal trouxe resultados maiores, porém não estatisticamente significantes para o grupo com disfunção renal com relação à média de idade (60,6 versus 66,1 anos, $p = 0,057$) e percentual de

pacientes do sexo masculino (57,3% versus 69% $p = 0,19$). O índice de óbitos foi significativamente maior no grupo com disfunção renal (16,0% versus 39,3% $p = 0,01$).

A média do pico dos níveis séricos de creatinina durante internação foi de $1,2 \pm 0,61$ mg/dl. A diferença entre os picos dos níveis séricos de creatinina em pacientes com idade acima da mediana (média 1,26mg/dl) e a média do pico de creatinina em pacientes com idade abaixo da mediana (média 1,14mg/dl) não foi estatisticamente significativa ($p = 0,33$).

Setenta e cinco eventos (72,8%) ocorreram em pacientes com pico de creatinina sérica dentro da normalidade ($\leq 1,2$ mg/dl), enquanto que 28 eventos (27,2%) ocorreram em pacientes que apresentaram pico de creatinina acima do normal ($> 1,2$ mg/dl). Nove pacientes tiveram diagnóstico de IAM confirmado e foram incorporados à amostra; porém, não tiveram nenhuma dosagem de creatinina sérica durante a internação. Estes foram, portanto, excluídos da análise do impacto da creatinina nos desfechos e da análise multivariada.

A análise univariada do impacto da disfunção renal na amostra evidenciou risco de morte 2,5 vezes maior para o grupo com função renal comprometida (RR 2,46 IC 95% [1,22 - 4,91] $p = 0,024$).

A tabela 1 mostra as médias de idade e percentual de gênero masculino nos três diferentes subgrupos divididos de acordo com a função renal, utilizadas para aferição dos índices de mortalidade. Nove pacientes não tiveram sua creatinina sérica dosada durante a interação.

Tabela 1: Características de base, segundo a função renal:

	<u>Normal</u> Cr $\leq 1,2$ mg/dl n = 75	<u>Disfunção renal moderada</u> Cr $> 1,2$ e $\leq 2,0$ mg/dl n = 15	<u>Disfunção renal severa</u> Cr $> 2,0$ mg/dl n = 13
Gênero masculino (%)	57,3%	80,0%	61,5%
Idade (anos)	$60,6 \pm 13,5$	$68,4 \pm 10,8$	$63,0 \pm 11,2$

Os índices de mortalidade intra-hospitalar e no período de seis meses de seguimento após instalação do IAM, de acordo com a função renal, estão demonstradas nas figuras 4 e 5:

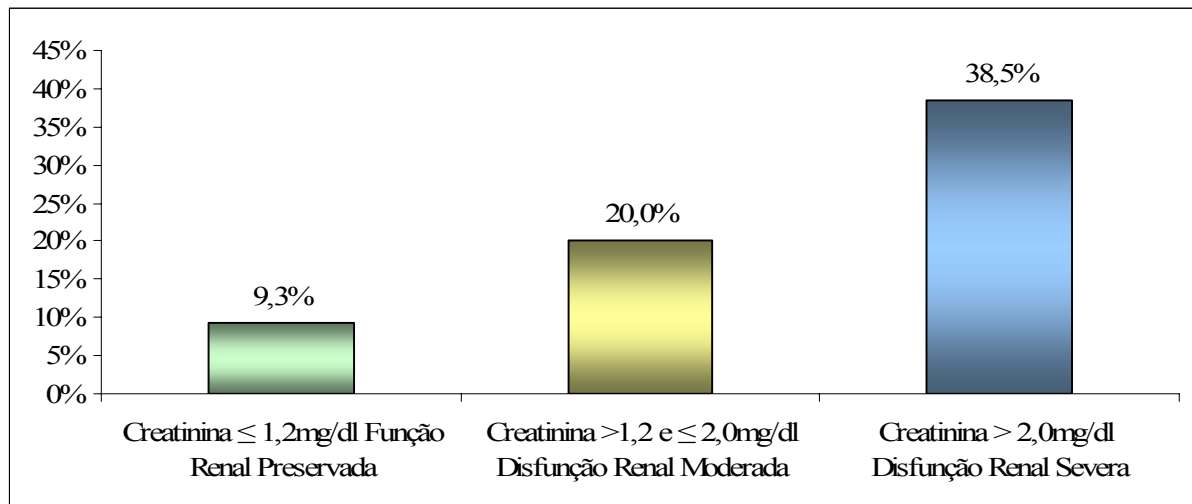


Figura 4: Coeficiente de mortalidade intra-hospitalar, segundo a função renal.

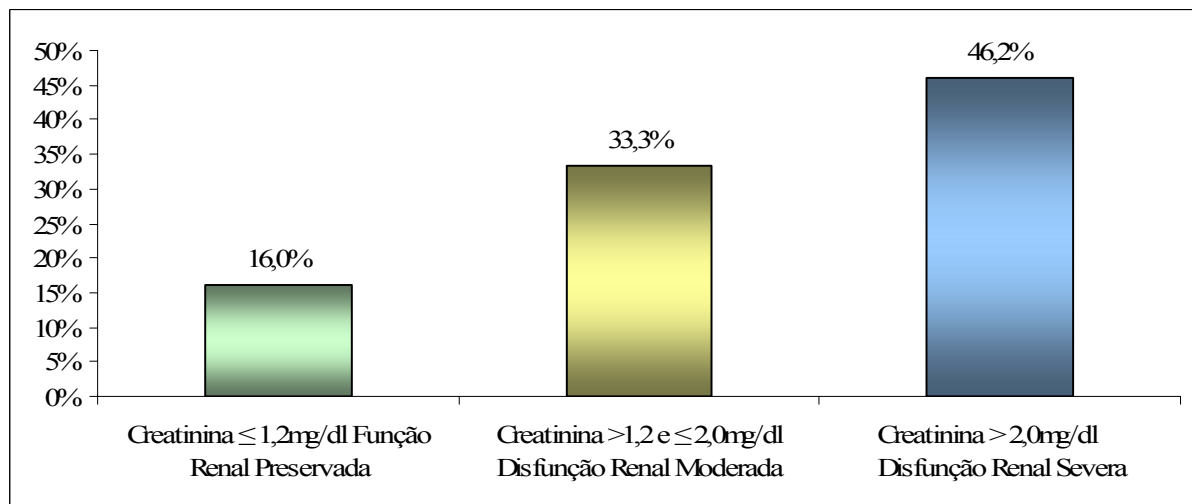


Figura 5: Coeficiente de mortalidade após até seis meses do evento, segundo a função renal.

Pacientes com idade abaixo ou igual à mediana (61 anos), representaram 50,89% dos eventos isquêmicos analisados. O subgrupo de pacientes com idade acima da mediana teve risco relativo de morte significativamente maior do que o grupo de pacientes com idade abaixo ou igual à mediana (RR: 4,72 IC 95% [1,73-12,86] $p = 0,001$). A diferença entre as idades dos grupos que foram a óbito (média de 71,8 anos) e que permaneceram vivos até o final do seguimento (média de 58,9 anos) foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Do total de 25 óbitos ocorridos no período de seguimento, 48% ocorreram em pacientes do sexo masculino. A mortalidade no subgrupo de pacientes masculinos foi de 16,9% enquanto que a mortalidade entre o gênero feminino alcançou o percentual de 31,7%. O fato de pertencer ao gênero masculino foi fator de proteção para mortalidade em seis meses após IAM; porém, tal associação não se mostrou estatisticamente significativa: RR: 0,533 IC 95%: [0,27-1,06] $p = 0,115$.

Apresentar valores de CK-MB maiores do que a média não se confirmou como um fator associado a maior mortalidade na amostra analisada (RR: 0,756 95% IC: [0,33–1,72] p = 0,666)

A análise multivariada, realizada pelo modelo de regressão linear múltipla, confirmou o impacto da idade e da disfunção renal sobre a mortalidade dos pacientes da amostra (vide tabela 2). O gênero e a concentração de CK-MB não influenciaram significativamente os desfechos da casuística analisada. A mesma análise evidenciou que o modelo de quatro variáveis utilizado respondeu por 23% dos óbitos ocorridos no período ($R^2 = 0,23$). O valor das constantes β obtidas pelo modelo de regressão e posteriormente multiplicadas pelos respectivos fatores, bem como os valores de “p” estão esquematizados na tabela 2.

Tabela 2: Valor do coeficiente Beta (β) \pm Erro-Padrão (EP) e respectivos valores exatos de p, para cada variável da análise de regressão linear múltipla.

Fator	$\beta \pm EP$	p
Idade (anos)	0,38 \pm 0,10	0,000148
Creatinina sérica (mg/dL)	0,19 \pm 0,09	0,043566
CK-MB (UI/L)	0,03 \pm 0,09	0,735877
Gênero	-0,11 \pm 0,09	0,269807

5 DISCUSSÃO

Este trabalho identificou algumas variáveis prognósticas clínico-laboratoriais para mortalidade de seis meses após a internação em pacientes admitidos num período de dois anos por Infarto Agudo do Miocárdio no Hospital Universitário.

A amostra foi obtida primeiramente pelo diagnóstico de alta e conferida de acordo com os critérios diagnósticos para IAM, utilizados pelas diretrizes Brasileira, Americana e Européia para tratamento de SCA⁴⁴. A exclusão de 178 pacientes devido ao não-preenchimento dos critérios utilizados para confirmação diagnóstica evidenciou a presença de diagnósticos excessivos de IAM na casuística analisada. Talvez, tal fato deva-se à utilização ainda corriqueira dos critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴⁵, que exigem a presença de duas das três condições seguintes para o diagnóstico de IAM: sintomas típicos, elevação de enzimas e padrão típico de eletrocardiograma evidenciando ondas Q.

Entretanto, a necessidade de melhor definição de IAM por razões de prática clínica, estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos e o advento de biomarcadores para dano miocárdico mais sensíveis e específicos obrigou a um novo consenso para a definição do IAM. No ano 2000, foi publicado, simultaneamente, nos Estados Unidos⁴⁴ e na Europa⁴⁶, o “Consenso para a Redefinição de Infarto Agudo do Miocárdio”, elaborado pela Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) em conjunto com o Colégio Americano de Cardiologia (ACC). Diferentemente dos critérios da OMS, a definição de IAM da ESC/ACC exige a elevação de marcadores de dano miocárdico específicos (CK-MB ou Troponinas) aliados à evidência clínica de isquemia miocárdica para o diagnóstico de IAM. Os critérios da ESC/ACC foram usados para a obtenção da presente amostra, o que pode ter causado a discrepância entre os 305 eventos originalmente classificados como IAM por ocasião da alta hospitalar e os 112 eventos confirmados e analisados neste estudo.

Fato que merece a devida atenção é a utilização da base de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) para verificação da ocorrência de óbitos nos pacientes da amostra. Esta ferramenta, de acesso público irrestrito e gratuito via *site* da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina, proporcionou informações de qualidade acerca dos desfechos dos pacientes analisados. Sua maior divulgação para os profissionais da Saúde poderá facilitar estudos epidemiológicos sobre doenças de impacto sobre a sobrevivência da população.

Os pacientes internados por IAM no HU nos anos de 2004 e 2005 apresentaram características demográficas básicas semelhantes à população globalmente vitimada por IAM.

A média de idade dos pacientes do presente estudo (61,8 anos) foi sensivelmente menor que a média de grandes estudos de coorte internacionais já publicados que avaliaram mortalidade em IAM, como o Registro Canadense de Síndromes Coronarianas Agudas, com 4.627 pacientes e média de idade de 66 anos¹⁶; o registro GRACE e sua coorte para o desenvolvimento do escore de risco de mortalidade em seis meses, com 15.007 pacientes e média de idade de 65 anos⁴⁷ e a média de idade de 69 anos dos 10.242 pacientes avaliados por Bradshaw e cols. em 2006¹⁴. Por outro lado, um trabalho brasileiro recentemente publicado evidenciou média de idade de 62,2 anos para 274 pacientes admitidos por SCA que tiveram seus desfechos analisados de acordo com o grau de disfunção renal²⁹. Tal constatação sugere que, de fato, os pacientes brasileiros sejam mais precocemente vitimados por SCA. A causa de tal discrepância pode estar ligada ao maior acesso por parte dos habitantes de países desenvolvidos a campanhas educativas sobre fatores de risco cardiovasculares, programas de redução de risco e políticas de saúde pública que visam à melhoria da qualidade de vida e o conseqüente retardo na manifestação de eventos coronarianos agudos.

A proporção de pacientes do gênero masculino foi inferior aos índices de aproximadamente 80% e 72% divulgados por Araújo *et al.*¹² e Pimenta *et al.*²⁹, respectivamente, porém, muito similar à proporção dos estudos PURSUIT⁹, GRACE¹⁰ e do Registro Canadense de SCA¹⁶, estes últimos com representatividade e casuística muito maiores.

Um maior índice de mortalidade intra-hospitalar e nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar, conforme demonstrado, é a realidade mundial no espectro das SCA. No entanto, os coeficientes de mortalidade dos pacientes do HU superam sensivelmente os valores divulgados internacionalmente. Recentemente, Fox *et al.* divulgaram levantamento detalhado de diversos desfechos de 44.372 pacientes avaliados pelo Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos (GRACE) ao longo de seus 7 anos de atividade⁴⁸. A incidência de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAM com supradesnivelamento de segmento ST era de 8,4% em 1999 e, mais recentemente, em 2005, foi estimada em 4,6%. Já a mortalidade intra-hospitalar de pacientes acometidos por IAM sem supra do segmento ST ou angina instável, caiu de 4,9% em 1999 para 3,3% em 2005. É fato, portanto, que a população atendida no HU por IAM teve uma mortalidade significativamente superior à demonstrada pelo registro que atualmente melhor representa o espectro das SCA ao redor do mundo, e que, inclusive, conta com a contribuição de seis centros e 5.860 pacientes brasileiros.

Em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, a função renal, aferida pela creatinina sérica, uréia sérica ou *clearance* de creatinina, já se confirmou como fator independente relacionado à sobrevivência^{32, 47, 49}.

A separação da amostra de acordo com o ponto de corte para normalidade de creatinina sérica e a observação dos desfechos segundo esta divisão trouxe conclusões bastante interessantes a respeito do impacto da disfunção renal no prognóstico de pacientes admitidos por IAM no HU.

Pacientes com disfunção renal severa exibem vasculopatia generalizada, causada em parte pela maior prevalência de tabagismo, dislipidemia, hiperhomocisteinemia e hipertensão secundária³⁹ bem como maior prevalência concomitante de diabetes e hipertensão arterial sistêmica²⁶, fatores que aumentam significativamente seu risco cardiovascular.

Quantificar o grau de disfunção renal na amostra deste trabalho para posterior comparação tornou-se uma questão delicada, visto que os estudos mais recentes utilizaram estimativas da taxa de filtração glomerular^{26,30,32,39} enquanto que este trabalho analisa exclusivamente o pico dos níveis séricos de creatinina.

A estimativa da taxa de filtração glomerular pelo método de Cockcroft-Gault⁵⁰ dá-se através de fórmula que leva em conta o sexo, a idade e o peso do paciente, além do valor de creatinina sérica. Insuficiência renal severa (*clearance* menor que 30ml/min) “oculta” já foi evidenciada pela estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes com creatinina dentro do limite da normalidade⁵¹. A fim de aperfeiçoar a aferição da função renal, preconiza-se o uso de estimativas mais confiáveis da função renal do que a dosagem isolada de creatinina.^{52, 53}

No entanto, uma das diversas limitações de estudos realizados a partir de pesquisa em prontuários médicos é a ausência de dados por vezes imprescindíveis à adequada condução do trabalho. A ausência de registro do peso dos pacientes desta amostra durante a internação impossibilitou a estimativa da taxa de filtração glomerular.

Contudo, há na literatura internacional trabalhos de excelente qualidade e amostragem populacional significativa, como o de Gibson *et al.*²⁰, que avaliou a mortalidade de 16.710 pacientes dos estudos TIMI-10 e TIMI-14 (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e InTIME-II (*Intravenous nPA for the Treatment of Infarcting Myocardium Early*) de acordo com o grau de disfunção renal, estimado tanto pela dosagem de creatinina quanto pela estimativa da taxa de filtração glomerular. Walsh *et al.*³⁷ e Yamaguchi *et al.*⁵⁴ também demonstraram o impacto da disfunção renal nos desfechos de pacientes com SCA segundo os níveis séricos de creatinina.

Neste trabalho, foi observada uma média de idade significativamente maior no subgrupo com disfunção renal em relação à média de idade dos pacientes com função renal preservada. Esta conclusão está de acordo com todos os estudos similares citados anteriormente^{26,27,29,30,32,20,39} e tal fato explica-se pela gradual queda da função renal que acompanha o envelhecimento³⁵. O percentual de pacientes com disfunção renal admitidos entre todos os casos de SCA na amostra analisada foi de 27%. Esta prevalência está sensivelmente abaixo da encontrada nos trabalhos de Santopinto³² (35,5%), Masoudi²⁶ (40%) e acima da encontrada por Wright³⁹ (20%). No entanto, há que se ponderar a existência de diferentes critérios entre os trabalhos para inclusão de pacientes em diferentes grupos, especialmente em relação ao tipo de exame utilizado para aferir função renal.

Há variação na literatura em relação à predominância de determinado gênero entre pacientes que apresentam disfunção renal e SCA associadas. Os homens são maioria em todas as subclasses de disfunção renal existentes na coorte dos estudos TIMI-10, TIMI-14 e InTIME-II²⁰ e GREECS³⁰. A amostra do HU se assemelha àquelas neste quesito, pois 73,3% dos pacientes que apresentaram disfunção renal nos dois anos de admissões por IAM no HU eram homens. Esta distribuição por gênero não se repete em outras coortes previamente citadas, uma vez que especialmente nos subgrupos com disfunção renal severa do registro GRACE³² e dos estudos de Pimenta²⁹ e Wright³⁹ observa-se um moderado, porém, consistente predomínio do sexo feminino.

Muito embora a disfunção renal sempre apareça relacionada a um pior prognóstico em pacientes que apresentam IAM, há grande variação no impacto atribuído a tal fator na literatura relativa ao assunto. Durante os seis meses de avaliação, o subgrupo de pacientes que apresentavam concomitantemente IAM e disfunção renal apresentou mortalidade de 43,3% enquanto que a mortalidade no subgrupo sem disfunção renal foi de 14,8%. Após a análise multivariada, o impacto da disfunção renal na sobrevida se manteve significativo.

Santopinto e cols. publicaram avaliação multivariada extensa de 11.774 pacientes do registro GRACE e seus desfechos de acordo com a função renal. À disfunção renal moderada e grave foi atribuída uma chance de morte duas a quatro vezes maior, respectivamente, em relação aos pacientes sem disfunção renal. Uma queda de 10 ml/min no *clearance* de creatinina teve o mesmo impacto na mortalidade que a adição de 10 anos à idade³².

O estudo GREECS (*Association of Creatinine Clearance and In-hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes*), publicado em 2007, avaliou prospectivamente 2.172 pacientes e, após análise estatística multivariada, atribuiu um risco 12 vezes maior de morte a pacientes com disfunção renal severa (*clearance* de creatinina menor que 30 ml/min)

e SCA, mesmo após correção de possíveis fatores de confusão. Estes mesmos pacientes apresentaram mortalidade intra-hospitalar de 37%.

Os 2.270 pacientes com disfunção renal variando de leve a severa, estudados por Masoudi *et al.*²⁶ apresentaram razão de chances de morte em sete meses de 1,76 enquanto que a análise exclusiva dos grupos com disfunção moderada e severa resultou em razões de chance de 2,72 e 6,18 para mortalidade, respectivamente.

A mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com função renal severamente comprometida analisados no estudo de Santopinto sobre a amostra GRACE³² foi de 12,2%. Ao analisar exclusivamente os IAM com supra de ST, essa cifra subiu para 18%. As razões de chance ajustadas para morte intra-hospitalar foram de 3,71 e 2,09 para disfunção severa e moderada, respectivamente. Aumento significativo de mortalidade atribuído à disfunção renal foi também evidenciado por Wright e cols., onde 30% dos pacientes com rins em estágio terminal tiveram óbito intra-hospitalar

Em 2006, foi publicado o único estudo brasileiro, até o momento, a realizar uma investigação aprofundada da evolução da função renal na fase aguda do IAM e sua relação com desfechos futuros. Pimenta *et al.* observaram 274 pacientes admitidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e confirmaram, após análise multivariada, o impacto negativo da disfunção renal na sobrevida em um ano dos pacientes analisados. Dentre os trabalhos pesquisados, a amostra brasileira foi a que sofreu menor influência negativa da disfunção renal nas taxas de sobrevida. Este trabalho constatou uma razão de chance de 1,8 para mortalidade intra-hospitalar em pacientes nefropatas.

A exemplo do que foi feito por Gibson e colaboradores²⁰, o presente estudo analisou a mortalidade nos grupos com função renal preservada, moderadamente e severamente comprometidas. Embora nos dois estudos tenha se constatado um nítido aumento de mortalidade à medida que a função renal declinava, os índices de mortalidade em todos os subgrupos do HU foram significativamente maiores do que os aferidos por Gibson. Há que se ponderar o fato deste estudo ser uma análise retrospectiva, não-randomizada e, portanto, sujeita a vieses não identificáveis²⁰. É mister também ressaltar a existência de situação clínica mais favorável em pacientes que preenchem critérios de inclusão em ensaios clínicos em relação à situação dos pacientes vitimados por SCA na rotina de vários serviços ao redor do mundo.

Yamaguchi *et al.*⁵⁴ avaliaram mortalidade intra-hospitalar de 1.359 pacientes consecutivamente submetidos a angioplastia percutânea primária, segundo a função renal. Os índices de mortalidade de subgrupos divididos segundo os mesmos critérios aplicados aos

pacientes do HU não apresentam diferença marcante, ao se comparar, por exemplo, a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com disfunção renal severa nas amostras brasileira e japonesa, respectivamente 38,5% e 34,5%

A análise multivariada aplicada a esta amostra do HU, mostrou significativo impacto da disfunção renal sobre a mortalidade de seis meses, juntamente com a idade. Vale ressaltar, entretanto, que o modelo “explica” apenas 23% da variabilidade total da mortalidade ($R^2 = 0,23$) o que mostra que outras variáveis prognósticas são determinantes para aquele desfecho. A exemplo do que foi recentemente demonstrado pela análise dos desfechos de 24.165 pacientes do registro GRACE, por Avezum et. al⁵⁵, os pacientes idosos apresentaram o maior risco de óbito em todos os subgrupos analisados.

Idosos (> 65 anos) formam, atualmente, o segmento etário com o mais rápido crescimento na população. Entre eles, a doença coronária é altamente prevalente e é causa da maioria das mortes. Pacientes com mais de 75 anos representam 10% das admissões hospitalares por IAM; no entanto, 25% dos óbitos intra-hospitalares por IAM ocorrem neste grupo de indivíduos⁵⁶. Idade avançada é um preditor independente de maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SCA⁵⁷, sendo comprovado aumento de mortalidade intra-hospitalar da ordem de 90% a cada 10 anos de vida adicionais.

A menor taxa de prescrição de AAS para pacientes idosos após IAM, demonstrada por Haase *et al.*⁵⁸, confirma a subutilização de terapias comprovadamente custo-efetivas e bem toleradas para esta faixa etária, fato que concorre para a maior incidência de mortalidade. Há também uma preocupação marcante acerca do risco de sangramento cerebral em pacientes com IAM submetidos à fibrinólise. Dados do registro GRACE evidenciam razão de chance de 2,63 (IC 95% 2,04 - 3,38 com $p < 0.0001$) para a não-realização de fibrinólise em pacientes acima de 75 anos de idade⁵⁹. Entretanto, há evidência científica de que mesmo indivíduos idosos, quando elegíveis para terapia fibrinolítica, se beneficiam deste procedimento⁶⁰. Esforços devem ser urgentemente realizados no sentido de conscientizar os órgãos de saúde, bem como a comunidade que presta atendimento a idosos com IAM, de que óbito e outras complicações não devem ser interpretados somente como a evolução inexorável dos pacientes idosos.

Os marcadores de lesão miocárdica são macromoléculas intracelulares liberadas após lesão da membrana do sarcolema dos miócitos decorrente de necrose. A velocidade de aparecimento dessas macromoléculas na circulação periférica depende de vários fatores, incluindo a localização intracelular, o peso molecular, os fluxos sanguíneo e linfático locais, bem como a taxa de eliminação no sangue⁶². Há relatos de casos com evidência histológica

de necrose miocárdica focal em pacientes com Troponina-I elevada e níveis normais de CK-MB⁶³. É estimado que aproximadamente 30% dos pacientes que apresentam dor torácica em repouso sem elevação do segmento ST e que seriam diagnosticados como portadores de Angina Instável devido à não-elevação da CK-MB, apresentem, na verdade, IAM quando são submetidos a exames de Troponina⁶⁴. As troponinas oferecem sensibilidade maior em relação à CK-MB devido à sua possibilidade de identificar pacientes com quantidades mínimas de dano miocárdico⁶⁴ e, portanto, têm obtido preferência como marcador cardíaco primário nas SCA^{64,65}.

No período da coleta de dados para este estudo, o HU-UFSC realizava apenas dosagens de CK e CK-MB. Talvez, as altas taxas de mortalidade apresentadas tenham sido, em parte, decorrentes de um viés de aferição, devido ao qual somente os indivíduos com infartos do miocárdio mais graves, e com conseqüente elevação de CK-MB, tenham sido diagnosticados e incluídos na amostra.

Além de critérios diagnósticos, os marcadores bioquímicos de lesão miocárdica comprovadamente têm papel prognóstico nos pacientes com IAM⁶⁶⁻⁷⁰. Seu grau de elevação é diretamente proporcional ao aumento da mortalidade, conforme comprovado pelos estudos de Alexander *et al.*⁷¹, referente à amostra de 8.250 pacientes do registro PURSUIT e de Antman, Tanasijevic e Thompson⁷² que, em 1996, já evidenciavam o impacto da elevação da Troponina-I nos índices mortalidade de 1.404 pacientes da casuística TIMI.

Neste estudo, a divisão da amostra em dois grupos utilizando como ponto de corte o valor médio de CK-MB apresentado e a observação dos desfechos segundo esta variável não foi capaz de atribuir um risco maior de mortalidade aos pacientes que apresentavam este marcador acima da média. Diversos trabalhos internacionais que, juntos, analisaram milhares de pacientes, foram unânimes em ratificar a existência de maior risco de morte quanto maior a extensão da necrose miocárdica. A ausência de impacto negativo estatisticamente significativo para a variável CK-MB no presente estudo está, provavelmente, ligado ao reduzido número de pacientes analisados, fato que concorreu para que a análise não apresentasse significância estatística. Por outro lado, o escore de risco de mortalidade após SCA do registro GRACE^{10,47}, que apresenta maior capacidade discriminatória entre todos os escores similares^{12-14,16}, confere aumento de risco fixo a pacientes que apresentam elevação de marcadores bioquímicos, independente dos valores atingidos. É importante ressaltar que todos os pacientes analisados pelo presente estudo apresentaram níveis de CK-MB acima do limite superior e apresentariam, segundo o escore GRACE, a mesma influência no critério dicotomizado “elevação de marcadores bioquímicos”.

Em contraste com a incidência do IAM, maior entre homens, a letalidade hospitalar do IAM é maior entre as mulheres^{10, 73-76}. Embora diversos trabalhos mostrem, de forma consistente, essa maior mortalidade, as razões para tal fenômeno não estão devidamente esclarecidas. Estudos conduzidos fora do Brasil, no entanto, sugerem que a idade mais avançada, a maior gravidade da insuficiência ventricular esquerda e fatores relacionados à terapêutica, podem, em conjunto, contribuir para a maior letalidade do IAM entre as mulheres⁷³⁻⁷⁷.

Passos e cols.⁷⁸, em seu estudo da influência do gênero na mortalidade de 388 pacientes com IAM revelaram uma letalidade hospitalar de 19,6% (26/133) nas mulheres e 9,4% (25/255) em homens ($p < 0,05$), correspondendo a uma razão de chances de 2,34; IC 95% = 1,12 - 4,47. A razão de chances permaneceu estatisticamente significativa (RR:1,50) mesmo após a análise multivariada com controle de idade, variáveis no tratamento e variáveis de gravidade. Sendo assim, estes autores concluíram que as diferenças de idade, de gravidade e na terapêutica podem não explicar completamente a maior morbi-mortalidade do IAM em mulheres e atribuem a fatores biológicos tal discrepância nos desfechos.

A análise univariada do fator gênero na mortalidade intra-hospitalar dos pacientes do registro GRACE evidenciou uma mortalidade 30% maior entre pacientes do gênero feminino (OR: 0,7 95% IC [0,58 – 0,83]). Contudo, quando outras variáveis foram controladas, o fator gênero não contribuiu independentemente para maior mortalidade na amostra.¹⁰

A exemplo do que foi constatado pelo registro GRACE¹⁰ e pelo estudo de Passos *et al.*⁷⁸ em relação ao impacto do gênero na mortalidade dos pacientes após SCA, a casuística do HU mostrou que os homens apresentavam menor risco de óbito em comparação com as mulheres (17% e 32%, respectivamente). Entretanto tal achado não se mostrou estatisticamente significativo, provavelmente devido ao reduzido tamanho da amostra.

Muito embora este estudo tenha incluído um número relativamente pequeno de casos, a análise multivariada confirmou o impacto prognóstico independente dos fatores idade e disfunção renal sobre a mortalidade de seis meses após o IAM. Contudo, devido ao reduzido número de variáveis analisadas, o modelo de regressão linear múltipla aplicado foi capaz de “explicar” apenas 23% da variabilidade dos óbitos da amostra. Tal fato se deve à existência de outros fatores prognósticos intimamente relacionados à maior incidência de óbito após SCA como: alterações eletrocardiográficas, a realização ou não de cirurgia de revascularização ou angioplastia primária durante a internação e parâmetros de exame físico à admissão como pulso, pressão arterial e classificação de Killip. Todos estes itens têm impacto na mortalidade de pacientes com SCA e, quando somados aos fatores idade e função renal avaliados pelo

presente estudo, conseguem explicar de 75% a 84% dos óbitos ocorridos após SCA, conforme demonstrado por Eagle⁴⁷ e Granger¹⁰ após aplicação de modelo de regressão logística a milhares de pacientes analisados pelo registro GRACE.

Este estudo de coorte apresenta algumas limitações que devem ser registradas a fim de proporcionar melhor interpretação dos dados e conclusões apresentados. Por se tratar de estudo retrospectivo, a indisponibilidade de determinados dados nos prontuários médicos impediu a estimativa do *clearance* de creatinina bem como a obtenção e análise de outros fatores já citados anteriormente que têm importante influência na mortalidade dos pacientes. O modelo de regressão linear utilizado explicou apenas um discreto percentual dos óbitos devido ao número reduzido de variáveis analisadas. Um percentual significativo de pacientes com IAM pode ter sido subdiagnosticado uma vez que não houve dosagem sérica das troponinas, os marcadores bioquímicos de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IAM. Em parte, as altas taxas de mortalidade encontradas podem ter ocorrido devido ao fato do HU não ser um hospital de referência para tratamento de SCA na região da Grande Florianópolis e não possuir Laboratório de Hemodinâmica. Esta deficiência pode ter causado um viés de seleção em relação à totalidade de pacientes acometidos por SCA na região. Isso se explicaria pelo fato de que somente pacientes que não apresentavam critérios clínicos para trombólise mecânica - tratamento com maior impacto na sobrevida de pacientes com IAM – permaneceram nessa Instituição.

Ainda assim, o estudo realizado propiciou uma análise quantitativa do impacto de fatores clinico-laboratoriais na mortalidade de pacientes acometidos por SCA no HU que, sabidamente, estão relacionados a maior risco de óbito em grandes amostras acometidas por eventos isquêmicos ao redor do mundo. A adequada estratificação de risco dos pacientes com IAM, com base nos escores já validados internacionalmente e também com base nos resultados encontrados por essa coorte, torna-se imprescindível a fim de que um atendimento com melhor qualidade seja dispensado às vítimas de IAM e, num futuro próximo, sejam reduzidas as taxas de mortalidade observadas.

6 CONCLUSÃO

A amostra de pacientes admitidos por infarto agudo do miocárdio no HU-UFSC nos anos de 2004 e 2005 apresentou média de idade 62 anos, composta, predominantemente, por pacientes do sexo masculino, e média do pico sérico de creatinina de 1,2mg/dL.

A mortalidade em seis meses de seguimento foi de 22,3% com a maioria dos óbitos ocorridos em ambiente intra-hospitalar (64%). A taxa de mortalidade aferida no HU foi mais elevada quando comparada a trabalhos publicados com metodologia semelhante. Investigações afiguram-se como necessárias para esclarecer a causa de tal discrepância.

A análise univariada demonstrou que idade elevada aumentou em cerca de cinco vezes o risco de mortalidade enquanto que disfunção renal aumentou em três vezes o mesmo risco. Estas associações mantiveram sua significância estatística após aplicação de análise multivariada por regressão linear múltipla. Gênero e CK-MB elevada não se confirmaram como fatores independentes relacionados a maior óbito na amostra analisada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2007 Update. Dallas, Texas. American Heart Association 2007.
- 2 Criqui MH. Cecil Textbook of Medicine. 22 ed. Philadelphia: Saunders 2003.
- 3 Avezum A, Rossi Neto JM, Piegas L. Why do we need randomized and epidemiological studies on cardiovascular disease? Evidence-based cardiology VII. Arq Bras Cardiol. 1999 Mar;72(3):281-95.
- 4 Fox KA. An introduction to the Global Registry of Acute Coronary Events: GRACE. Eur Heart J Suppl. 2000;2:21-4.
- 5 Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2001 Feb;141(2):190-9.
- 6 Morbidade Hospitalar do SUS por local de internação - DATASUS. Ministério da Saúde 2006.
- 7 See R, de Lemos JA. Current status of risk stratification methods in acute coronary syndromes. Curr Cardiol Rep. 2006 Jul;8(4):282-8.
- 8 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. Jama. 2000 Aug 16;284(7):835-42.
- 9 Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation. 2000 Jun 6;101(22):2557-67.
- 10 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 Oct 27;163(19):2345-53.
- 11 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 Nov 25;333(7578):1091.
- 12 de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. Eur Heart J. 2005 May;26(9):865-72.

- 13 Alter DA, Venkatesh V, Chong A. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):323-31.
- 14 Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart.* 2006 Jul;92(7):905-9.
- 15 Manenti ER, Bodanese LC, Camey SA, Polanczyk CA. Prognostic value of serum biomarkers in association with TIMI risk score for acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2006 Sep;29(9):405-10.
- 16 Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, et al. Clinical trial--derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2004 Dec;148(6):1020-7.
- 17 Facila L, Nunez J, Bodi V, Sanchis J, Bertomeu-Gonzalez V, Consuegra L, et al. [Prognostic value of serum creatinine in non-ST-elevation acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Mar;59(3):209-16.
- 18 Langston RD, Presley R, Flanders WD, McClellan WM. Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int.* 2003 Oct;64(4):1398-405.
- 19 Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jun;37(6):1191-200.
- 20 Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 5;42(9):1535-43.
- 21 Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdorovyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005 Aug;150(2):330-7.
- 22 Hirakawa Y, Masuda Y, Kuzuya M, Iguchi A, Kimata T, Uemura K. Association of renal insufficiency with in-hospital mortality among Japanese patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Heart J.* 2006 Sep;47(5):745-52.
- 23 Hobbach HP, Gibson CM, Giugliano RP, Hundertmark J, Schaeffer C, Tschlerleniak W, et al. The prognostic value of serum creatinine on admission in fibrinolytic-eligible patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2003 Dec;16(3):167-74.
- 24 Koreny M, Karth GD, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Heinz G, et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med.* 2002 Feb 1;112(2):115-9.

- 25 Li BQ, Yang LJ, Hu DY, Wu C, Xu CB. [The impact of elevated serum creatinine on the prognosis of acute myocardial infarction]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006 Jul;45(7):544-7.
- 26 Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004 Apr;147(4):623-9.
- 27 McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):679-84.
- 28 Newby LK, Bhapkar MV, White HD, Topol EJ, Dougherty FC, Harrington RA, et al. Predictors of 90-day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003 Jan;24(2):172-81.
- 29 Pimenta E, Ramos RF, Gun C, Santos ES, Timerman A, Piegas LS. [Renal function outcome in acute myocardial infarction as a prognostic factor of in-hospital events and at one-year follow-up]. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Mar;86(3):170-4.
- 30 Pitsavos C, Kourlaba G, Panagiotakos DB, Kogias Y, Mantas Y, Chrysohoou C, et al. Association of creatinine clearance and in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: the GREECS study. *Circ J*. 2007 Jan;71(1):9-14.
- 31 Reddan DN, Szczech L, Bhapkar MV, Moliterno DJ, Califf RM, Ohman EM, et al. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Oct;20(10):2105-12.
- 32 Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003 Sep;89(9):1003-8.
- 33 Schiele F, Legalery P, Didier K, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, et al. Impact of renal dysfunction on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):661-7.
- 34 Sjauw KD, van der Horst IC, Nijsten MW, Nieuwland W, Zijlstra F. Value of routine admission laboratory tests to predict thirty-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006 May 15;97(10):1435-40.
- 35 Sorensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Kober L, Kjoller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):948-52.
- 36 Timoteo AT, Fiarresga A, Feliciano J, Pelicano N, Ferreira L, Ferreira R, et al. The prognostic impact of renal failure in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2005 Oct;63(4):373-8; discussion 9-80.
- 37 Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA, Jr., Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1003-11.

- 38 Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, James S, Armstrong PW, Al-Hattab E, et al. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):939-47.
- 39 Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):563-70.
- 40 Yan AT, Yan RT, Tan M, Constance C, Lauzon C, Zaltzman J, et al. Treatment and one-year outcome of patients with renal dysfunction across the broad spectrum of acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22(2):115-20.
- 41 Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Sep;15(9):2462-8.
- 42 Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007 Feb;93(2):177-82.
- 43 Rathore SS, Weinfurt KP, Gross CP, Krumholz HM. Validity of a simple ST-elevation acute myocardial infarction risk index: are randomized trial prognostic estimates generalizable to elderly patients? *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):811-6.
- 44 Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):959-69.
- 45 Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J*. 1984 Jul;108(1):150-8.
- 46 Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1502-13.
- 47 Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.
- 48 Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr., Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *Jama*. 2007 May 2;297(17):1892-900.
- 49 Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997 Mar;28(3):557-63.

- 50 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- 51 Fernandez-Fresnedo G, de Francisco AL, Rodrigo E, Pinera C, Herraes I, Ruiz JC, et al. ["Occult" renal insufficiency due to evaluating renal function using only serum creatinine]. *Nefrologia*. 2002;22(2):144-51.
- 52 Sanusi AA, Akinsola A, Ajayi AA. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: evaluation and comparison of five prediction formulae in Nigerian patients. *African journal of medicine and medical sciences*. 2000 Mar;29(1):7-11.
- 53 Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, De Filippis JP, Thibaudin D, Berthoux P, et al. Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int*. 2004 Jan;65(1):289-97.
- 54 Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Ogawa H, Fujii SY, et al. Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1526-8.
- 55 Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):67-73.
- 56 Gilat D, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Behar S. [Prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. SPRINT Study Group]. *Harefuah*. 1993 May 16;124(10):601-3, 68.
- 57 Rich MW, Bosner MS, Chung MK, Shen J, McKenzie JP. Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction? *Am J Med*. 1992 Jan;92(1):7-13.
- 58 Haase KK, Schiele R, Wagner S, Fischer F, Burczyk U, Zahn R, et al. In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from the MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction) registry. *Clin Cardiol*. 2000 Nov;23(11):831-6.
- 59 Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002 Feb 2;359(9304):373-7.
- 60 Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22.

- 61 Stenestrand U, Wallentin L. Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 28;163(8):965-71.
- 62 Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993 Aug;88(2):750-63.
- 63 Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clinical chemistry*. 1997 Nov;43(11):2047-51.
- 64 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2;40(7):1366-74.
- 65 Piegas LS, Timerman A, Nicolau JC, Mattos LA, Rossi Neto JM, Feitosa GS. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 - suppl 4.
- 66 Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1291-7.
- 67 Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1333-41.
- 68 Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, Kurowski V, Muller-Bardorff M, Weidtmann B, et al. Risk stratification in patients with inferior acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role of admission troponin T. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2038-44.
- 69 Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, et al. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Oct 3;102(14):1611-6.
- 70 Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):22-9.
- 71 Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integridin Therapy. *Jama*. 2000 Jan 19;283(3):347-53.

- 72 Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342-9.
- 73 Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation*. 1991 Feb;83(2):484-91.
- 74 Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz RI. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? *Jama*. 1990 Feb 23;263(8):1092-6.
- 75 Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J, Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol*. 1988 Jul 1;62(1):1-7.
- 76 Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med*. 1992 May;152(5):972-6.
- 77 Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis. *Am Heart J*. 1984 Jul;108(1):63-6.
- 78 Passos LC, Lopes AA, Barbosa AA, Jesus RS. Why is the in-hospital case-fatality rate of acute myocardial infarction higher in women?. *Arq Bras Cardiol*. 1998 May;70(5):327-30.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.