

João Carlos Araújo Morais

# ESTRATÉGIAS DE ABORDAGEM DOS DOENTES ADMITIDOS POR SÍNDROMA CORONÁRIA AGUDA NUM HOSPITAL NÃO-TERCIÁRIO

CARACTERÍSTICAS PARTICULARES, GRAU DE DESEMPENHO E EFICÁCIA,  
APLICAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS



Dissertação de candidatura ao  
Grau de Doutor apresentada  
à Faculdade de Medicina da  
Universidade do Porto

João Carlos Araújo Morais

# ESTRATÉGIAS DE ABORDAGEM DOS DOENTES ADMITIDOS POR SÍNDROMA CORONÁRIA AGUDA NUM HOSPITAL NÃO-TERCIÁRIO

CARACTERÍSTICAS PARTICULARES, GRAU DE DESEMPENHO E EFICÁCIA,  
APLICAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS



Dissertação de candidatura  
ao Grau de Doutor apresentada  
à Faculdade de Medicina  
da Universidade do Porto

Porto, Outubro de 2013

## CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

### PROFESSORES CATEDRÁTICOS EFETIVOS (POR ANTIGUIDADE)

Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões  
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira  
Doutor José Agostinho Marques Lopes  
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva  
Doutor Daniel Filipe Lima Moura  
Doutor Alberto Manuel Barros da Silva  
Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante  
Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros  
Doutora Maria Fátima Machado Henriques Carneiro  
Doutora Isabel Maria Amorim Pereira Ramos  
Doutora Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira  
Doutora Maria Dulce Cordeiro Madeira  
Doutor Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira  
Doutor Rui Manuel Almeida Mota Cardoso  
Doutor António Carlos Freitas Ribeiro Saraiva  
Doutor José Carlos Neves da Cunha Areias  
Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos  
Doutor João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes  
Doutora Maria Leonor Martins Soares David  
Doutor Rui Manuel Lopes Nunes  
Doutor José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães  
Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves  
Doutor José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes  
Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira  
Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira  
Doutora Raquel Ângela Silva Soares Lino

### PROFESSORES JUBILADOS OU APOSENTADOS

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares  
Doutor Abel Vitorino Trigo Cabral  
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto  
Doutor Álvaro Jerónimo Leal Machado de Aguiar  
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares  
Doutor António Augusto Lopes Vaz  
Doutor António Carvalho Almeida Coimbra  
Doutor António Fernandes da Fonseca  
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga  
Doutor António Germano Pina Silva Leal  
Doutor António José Pacheco Palha  
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira  
Doutor Belmiro dos Santos Patrício  
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis  
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão  
Doutor Cassiano Pena de Abreu e Lima  
Doutor Daniel Santos Pinto Serrão  
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira  
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Ferreira  
Doutor Fernando Tavarela Veloso  
Doutor Francisco de Sousa Lé  
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes  
Doutor José Carvalho de Oliveira  
Doutor José Fernando Barros Castro Correia  
Doutor José Luís Medina Vieira  
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães  
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares  
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra  
Doutor Luís Alberto Martins Gomes de Almeida  
Doutor Manuel António Caldeira Pais Clemente  
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira  
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes  
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa  
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães  
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo  
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga  
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães  
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso  
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald



## AGRADECIMENTOS

Aos que no dia a dia estão comigo  
*Ni*  
*Paulo e Raquel*  
*Rita, Dino e Tomás*  
*minha mãe*  
e àqueles a quem a Natureza  
impediu de estarem presentes neste momento

## DEDICATÓRIAS

Ao Professor Doutor Cassiano Abreu e Lima e à Professora Doutora Maria Julia Maciel, sem o apoio dos quais este trabalho nunca teria sido possível. Para além do seu precioso contributo científico, jamais esquecerei a sua amizade.

À Dra Adriana Belo, Bio-Estatista da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, por todo o trabalho de análise estatística realizado e pelos seus contributos, ajudando a encontrar as soluções técnicas mais adequadas ao nosso projeto.

Ao Dr Helder Roque, Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Leiria Pombal, ambiente clínico em que o trabalho se desenrolou e ainda pelo seu permanente e entusiástico apoio e amizade.

À Sociedade Portuguesa de Cardiologia, nas figuras do Professor Doutor Mário Lopes e Professor Doutor Lino Gonçalves, pela autorização que nos permitiu ter acesso à base de dados do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas e por todas as facilidades de acesso aos serviços de apoio estatístico.

A todos os colaboradores do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Leiria Pombal, pelo apoio e colaboração desde sempre prestada e pela forma empenhada e profissional como sempre trataram os doentes que nos procuram, parte essencial para os resultados que aqui apresentamos.

Ao Professor Doutor Jorge Henriques do Departamento de Engenharia Informática, da Universidade de Coimbra, e ao Professor Doutor Simão Paredes do Departamento de Engenharia Informática e de Sistemas do Instituto Politécnico de Coimbra, pela colaboração na construção da base de dados e aplicação informática, elementos indispensáveis à recolha e tratamento de toda a informação.



## CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA DO AUTOR

Ao longo dos últimos 25 anos o autor elegeu a doença coronária aguda como área preferencial de atividade, quer do ponto de vista clínico, quer do ponto de vista científico. A lista de publicações científicas que a seguir se discrimina pretende ilustrar esse envolvimento, incluindo a participação nas atividades de prestigiados grupos de investigação, quer a nível nacional, quer internacional, bem como o seu envolvimento na elaboração de documentos de orientação para a prática clínica, no âmbito da *European Society of Cardiology*.

### **Patient with diabetes and chronic ischemic heart disease. Myocardial revascularization, how to do it?**

Morais J. Rev Port Cardiol. 2013 Apr;32 Suppl 1:49-53

**Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study.** Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, Ardissino D, Maurer G, **Morais J**, Nicolau JC, Oto A, Storey RF, James SK, Cannon CP. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):673-80

**Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy.** Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, **Morais J**, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2013 Jun;34(23):1708-13

**Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a sub-study from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial.** Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, **Morais J**, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L; PLATO study group. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):680-8

**Third universal definition of myocardial infarction.** Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K, Alpert JS, White HD; Biomarker Subcommittee, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA; ECG Subcommittee, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H; Imaging Subcommittee, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ; Classification Subcommittee, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW; Intervention Subcommittee, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J; Trials & Registries Subcommittee, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML; Trials & Registries Subcommittee, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G; Trials & Registries Subcommittee, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D; Trials & Registries Subcommittee, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, **Morais J**, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Mo-



lterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1581-98

O autor coordenou a revisão oficial do documento, tendo sido nomeado pela European Society of Cardiology

**Improvement of CVD risk assessment tools' performance through innovative patients' grouping strategies.** Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, **Morais J**, Ferreira J, Mendes M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:5907-10

**Residual platelet activity in patients managed with clopidogrel: clinical implications for the management of patients with acute coronary syndrome.** **Morais J**. *Rev Port Cardiol*. 2012 Sep;31(9):555-7.

**Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack.** James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, Maya J, **Morais J**, Lopes RD, Nicolau JC, Pais P, Raev D, Lopez-Sendon JL, Stevens SR, Becker RC; PLATO Study Group. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2914-21

**New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper.** De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, **Morais J**, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI; Coordinating Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 17;59(16):1413-25.

**Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis.** Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, **Morais J**, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2922-32.

**Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial.** James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, **Morais J**, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA; PLATO Study Group. *BMJ*. 2011 Jun 17;342

**Long term cardiovascular risk models' combination.** Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, Harris M, **Morais J**. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011 Mar;101(3):231-42.

**Long term cardiovascular risk models' combination.** Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, Harris M, **Morais J**. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011 Mar;101(3):231-42.

**Cardiovascular risk and status assessment.** Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, Harris M, **Morais J**. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:2872-6.



## CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA DO AUTOR

### **Oral anticoagulation after acute coronary syndromes in 2010. The return of an “old” concept.**

**Morais J** Rev Port Cardiol 2010; 29 (Supl II): 47-54

### **Recent research on antithrombotics. News on the treatment of patients with acute coronary syndromes.** **Morais J.** Rev Port Cardiol. 2010 May;29(5):783-98.

**Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study.** Lablanche JM, Leone A, Merkely B, **Morais J**, Alonso J, Santini M, Eha J, Demil N, Licour M, Tardif JC; CENTAURUS investigators. Arch Cardiovasc Dis. 2010 Mar;103(3):160-9.

**Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes: seven years of activity.** Santos JF, Aguiar C, Gavina C, Azevedo P, **Morais J**; Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Rev Port Cardiol. 2009 Dec;28(12):1465-500

**Long term cardiovascular risk models’ combination - a new approach.** Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, Harris M, **Morais J.** Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;2009:4711-4.

**Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries.** Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinceva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, **Morais J**, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Eur Heart J. 2010 Apr;31(8):943-57.

**Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design.** Lablanche JM, Danchin N, Farnier M, Tedgui A, Vicaut E, Alonso J, Crean P, Leone A, **Morais J**, Santini M, Licour M, Farah M, Tardif JC. Arch Cardiovasc Dis. 2008 Jun;101(6):399-406.

**Prognostic Impact of Moderate Renal Dysfunction in Acute Coronary Syndromes.** **Morais J.** Rev Port Cardiol 2008;27(3):317-

**Universal definition of myocardial infarction.** Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, **Morais J**, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA,

Steinhuhl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2634-53.

O autor coordenou a revisão oficial do documento, tendo sido nomeado pela *European Society of Cardiology*

**Estratégias de perfusão em Portugal.** Reflexões sobre a realidade e que fazer para a modificar. **Morais J**, Leitão Marques A., Albuquerque A. et al. Rev Port Cardiol 2007;26(Supl 1):149-154

**Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology.** Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, **Morais J**, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J. 2006 Jun;27(11):1341-81

O autor fez parte da Task Force que elaborou o documento, tendo sido nomeado pela *European Society of Cardiology*

**Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology.** Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermeylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, **Morais J**, Oto A, Smiseth OA, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 Jan;25(2):166-81.

O autor coordenou a revisão oficial do documento, tendo sido nomeado pela *European Society of Cardiology*

**Fibrinolytic therapy an ongoing research field.** **Morais J.** Rev Port Cardiol. 2003 Jul-Aug;22(7-8):983-92

**As heparinas de baixo peso molecular no tratamento do enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelemento do segmento ST.** **Morais J**, Maciel J. Rev Port de Cardiol 2003;22 (Suplemento II) : I131-42

**Insights from CURE: using clopidogrel on top of standard therapy.** **Morais J.** Cerebrovasc Dis. 2002;13 Suppl 1:17-21.

**A utilização das tienopiridinas na doença coronária.** Da fase aguda à prevenção secundária. **Morais J.** Rev Port De Cardiol 2002;21 (Suplemento TCV-IV) :TCV-IV-49-55

**Management of acute myocardial infarction in Portugal.** Results of a nationwide survey. **Morais J**, Ferreira D, Soares R, Ferreira R. Rev Port Cardiol. 2001 Jul-Aug;20(7-8):709-22.

**Prognostic value of cardiac troponins in patients with acute coronary disease.** **Morais J.** Rev Port Cardiol. 2000 Apr;19(4):425-8.



**Secondary prevention after an acute myocardial infarct. Adrenergic beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins for everyone?.** Morais J. Rev Port Cardiol. 2000 Jan;19(1):99-105

**Thrombolytic therapy for women in myocardial infarction. Different prognosis?** Morais J. Rev Port Cardiol. 1999;18 Suppl 3:III27-30

**The mutation C677T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for myocardial infarction in the Portuguese population.** Ferrer-Antunes C, Palmeiro A, Morais J, Lourenço M, Freitas M, Providência L. Thromb Haemost. 1998 Sep;80(3):521-2.

**Thrombolysis in Portugal. Influencing the national reality.** Morais J. Rev Port Cardiol. 1998 May;17(5):431-6

**Left ventricular function after late thrombolysis with alteplase in myocardial infarction.** Gil VM, Ventosa A, Antunes AF, Morais J, Seabra-Gomes R. Rev Port Cardiol. 1996 May;15(5):413-20, 366

**The effect of collateral circulation on preserving left ventricular function after a myocardial infarct.** Morais J, Franco F, Gonçalves L, Faria H, Semedo L, Alves G, Morais E, Freitas M, Providência L. Rev Port Cardiol. 1995 Nov;14(11):933-6.

**Coronary angioplasty in acute myocardial infarct: the immediate results and follow-up.** Faria H, Melo F, Brandão V, Calisto J, Gonçalves L, Morais J, Providência LA. Rev Port Cardiol. 1995 Nov;14(11):833-6.

**Myocardial viability. Open artery theory.** Morais J. Rev Port Cardiol. 1995 Jun;14(6):485-90

**The angiographic characteristics and extent of the coronary lesions in patients with residual ischemia following a myocardial infarct.** Morais J, Faria H, Calisto J, Correia F, Maldonado J, Freitas M, Providência L. Rev Port Cardiol. 1993 Oct;12(10):819-25

**Surgical treatment of variant angina.** Morais J, Freitas M, Lopes E. Rev Port Cardiol. 1990 Jun;9(6):563

**Significance of transitory atrial fibrillation and flutter in acute myocardial infarct.** Martins RM, Morais J, Brandão V, Andrade C, Morais ME, Freitas M, Lopes MR. Rev Port Cardiol. 1988 Nov-Dec;7(6):579-83

# ÍNDICE



<b>Corpo Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto</b>	2
<b>Agradecimentos</b>	4
<b>Dedicatória</b>	5
<b>Contribuição científica do autor</b>	6
<b>I Introdução e objetivos</b>	14
<b>II Métodos</b>	21
Análise estatística	25
<b>III Resultados</b>	
<b>III.1</b> Características dos doentes estudados	28
<b>III.2</b> Angiografia coronária. Complicações na fase aguda	38
<b>III.3</b> Intervenção terapêutica	42
<b>III.4</b> Características clínicas após alta	49
<b>III.5</b> Populações especiais	53
<b>III.6</b> Função ventricular esquerda	58
<b>III.7</b> Enfarte com supradesnivelamento de ST	60
<b>III.8</b> Enfarte do miocárdio. Análise global	65
<b>III.9</b> Angina Instável	69
<b>III.10</b> Estado vital após alta. Análise da população falecida	73
<b>III.11</b> Scores de risco tradicionais	83
<b>III.12</b> Análise de sobrevivência a doze meses	92
Preditores do risco de morte	
<b>III.13</b> Análise de sobrevivência a doze meses.	112
Preditores do risco para novos eventos de natureza aterotrombótica	
<b>III.14</b> O Hospital de Santo André no contexto nacional	131
<b>IV Discussão</b>	148
Limitações do estudo	171
<b>V Resumo e conclusões</b>	174
<b>VI Abstract and conclusions</b>	183
<b>VII Siglas e acrónimos</b>	188
<b>VIII Bibliografia</b>	192

# CAPÍTULO I

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



## INTRODUÇÃO

A abordagem e orientação clínica dos doentes admitidos por Síndrome Coronária Aguda (SCA) tem hoje um forte suporte da investigação, básica e clínica, aplicadas à prática do dia a dia. Toda esta investigação, particularmente desenvolvida nas últimas duas décadas, deu origem a vários documentos do tipo *guidelines* produzidos pelas principais instâncias científicas europeias e norte-americanas, a que se associaram inúmeras sociedades científicas nacionais. Portugal, não ficou fora deste poderoso movimento científico e através da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, associada à Sociedade Europeia de Cardiologia, de que faz parte, tem vindo a adotar as recomendações publicadas.

Apesar do reconhecimento sobre o impacto de todo este movimento científico, é evidente que o mundo em que vivemos e trabalhamos, o chamado mundo real, nem sempre se revê no mundo “perfeito” dos estudos clínicos<sup>(1)</sup> no qual a Medicina baseada na evidência se apoia, para a produção dos documentos de consenso e recomendações.

Ao introduzir os inevitáveis e habitualmente rígidos critérios de inclusão e exclusão, os estudos clínicos provocam a distorção da realidade, criando populações de doentes “perfeitos” nem sempre representativos da população que aos centros acorre e requer tratamento adequado. Habitualmente, fruto desses critérios, a população dos estudos e ensaios clínicos é de risco muito mais baixo, quer do ponto de vista da patologia em estudo, quer das co-morbilidades que a podem afetar.

Um dos exemplos que traduz esta constatação é representado pela taxa de hemorragia intracraniana observada como complicação da terapêutica fibrinolítica no enfarte agudo do miocárdio. Tipicamente inferior a 1% nos ensaios clínicos<sup>(2)</sup> é, contudo, claramente mais elevada no mundo real, no qual se aproxima de 2%, cifra esta que pode ser ultrapassada nas populações de mais alto risco, particularmente nos idosos<sup>(3)</sup>.

Nos últimos anos foi desenvolvida uma nova ferramenta de investigação, os chamados Registos Clínicos, de âmbito nacional ou multinacional. Normalmente sem critérios rígidos de seleção, os registos procuram incluir séries de doentes, sem exclusões significativas, ultrapassando deste modo a maior limitação dos estudos controlados.

Os registos tornaram-se assim armas poderosas, permitindo alcançar objetivos antes inatingíveis, como por exemplo:

- caracterizar a realidade respondendo à questão: que tipo de doentes tratamos?
- analisar o desempenho individual ou coletivo: que resultados atingimos?
- analisar o impacto das recomendações e estabelecer metodologias para a sua implementação;
- influenciar a política de saúde levando os seus resultados até ao poder político;
- abrir novos caminhos para a investigação através de novas questões que eventualmente podem levantar.

## Abordagem atual dos doentes com Síndrome Coronária Aguda

Apesar de uma evolução favorável traduzida num importante decréscimo da mortalidade por doenças do aparelho circulatório em Portugal<sup>[4]</sup>, estas mantêm-se como a principal causa de morte, ocupando a doença coronária aguda uma fatia importante. Daí que, a Síndrome Coronária Aguda (SCA) continua a dominar as preocupações da Cardiologia Portuguesa, ocupando um espaço importante na organização cardiológica nacional.

A abordagem desta entidade, nas suas três formas de apresentação (com supradesnivelamento do segmento ST; sem supradesnivelamento do segmento ST; angina instável), é determinada, na Europa, pelas recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)*<sup>[5,6]</sup>, as quais têm sofrido revisões e atualizações ao longo dos últimos anos, dessa forma incorporando o avanço científico e tecnológico.

Paralelamente, foram desenvolvidos alguns instrumentos de apoio à decisão clínica, entre os quais se destacam os sistemas de avaliação de risco individual, os vulgarmente designados score sendo os mais aceites e usados: *Score* TIMI, desenvolvido nos Estados Unidos da América pelo grupo de investigação do mesmo nome<sup>[7,8]</sup>; *Score* GRACE, desenvolvido com base no registo internacional GRACE<sup>[9]</sup>; *Score* PURSUIT desenvolvido com base no estudo clínico com o mesmo nome<sup>[10]</sup>; *Score* CRUSADE, desenvolvido a partir do registo norte-americano com o mesmo nome, desenhado para determinação do risco hemorrágico<sup>[11]</sup>.

Independentemente do sistema que se utiliza, a mensagem fundamental que deriva das recomendações europeias, aponta na obrigatoriedade de se empregarem sistemas de avaliação objetiva do risco, os quais devem orientar a estratégia terapêutica a seguir.

A aferição de conhecimentos e a aplicabilidade das guidelines foram estabelecidas em registos multinacionais, entre os quais se destacam o ENACT<sup>[12]</sup>, o GRACE<sup>[13]</sup> e o Euro Heart Survey<sup>[14]</sup>. Algumas sociedades científicas nacionais também o fizeram, sendo de realçar o notável trabalho da Sociedade Portuguesa de Cardiologia através do Registo Nacional das Síndromes Coronárias Agudas (RNSCA)<sup>[15]</sup> o qual se iniciou em 2002, mantendo-se de forma contínua até aos dias de hoje.

## As grandes linhas do tratamento

O manejo dos doentes com SCA assenta em grandes princípios, os quais determinam de forma decisiva o seu prognóstico, a curto, médio e longo prazo.

Podemos resumir estas grandes linhas da seguinte forma:

- a terapêutica de reperfusão miocárdica é a base de todo o tratamento do enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (EAMCST), podendo ser alcançada com o recurso à terapêutica fibrinolítica e à medida que estão cada vez mais disponíveis, recorrendo às técnicas de Cardiologia de Intervenção, como método mais eficaz de recanalização coronária<sup>[6,16]</sup>;
- a utilização de terapêutica antitrombótica intensiva para todas as formas de apresentação, reconhecendo-se deste modo a importância fisiopatológica do fenómeno trombótico<sup>[17,18]</sup>;

- a implementação das técnicas de revascularização miocárdica precoce em todas as formas de apresentação, tendo por objetivo o tratamento da doença aterosclerótica subjacente ao episódio agudo<sup>[19]</sup>.
- um novo ponto de consenso foi mais recentemente introduzido, determinando que os doentes com enfarte do miocárdio, com supradesnivelamento de ST, quando as circunstâncias são adequadas, deverão ser transferidos para centros de referência, para tratamento invasivo, em alternativa ao tratamento no local, com agentes fibrinolíticos<sup>[29]</sup>.
- todos os doentes deverão ser sujeitos a programas de prevenção secundária para os quais contribuem as mudanças de estilo de vida, a reabilitação cardíaca e os fármacos de reconhecida eficácia na modificação do prognóstico<sup>[21]</sup>.

Para cada forma de apresentação podemos encontrar algumas variações, mas estes são os pontos de consenso que norteiam os centros que recebem e tratam doentes com SCA.

## I.1. RAZÕES PARA O PRESENTE ESTUDO

O Hospital de Santo André, localizado em Leiria, é uma unidade hospitalar de média dimensão, com cerca de 400 camas (número atualmente expandido com a associação dos hospitais de Alcobaca e de Pombal, num centro hospitalar único) sendo um dos maiores hospitais distritais do país, que naturalmente recebe e trata doentes com SCA, tendo algumas particularidades sobre as quais importa refletir. Trata-se de um hospital de tipo não-terciário, que à época em que o estudo se desenvolveu não dispunha de apoio cardiológico permanente, sendo a abordagem inicial frequentemente realizada por especialistas em Medicina Interna. Do ponto de vista geográfico dista cerca de sessenta quilómetros de um centro terciário de referência, com laboratório de hemodinâmica e resposta permanente para situações de urgência e finalmente importa ainda salientar que, à semelhança do resto do país, não dispõe de transporte inter-hospitalar com qualidade, que assegure o transporte regular de doentes críticos.

Este cenário, com alguma variabilidade, é a realidade de muitos hospitais, quer em Portugal, quer na Europa, nas suas regiões menos desenvolvida. Como já foi referido, uma leitura atenta dos estudos a até registos sobre os quais a evidência científica se constrói permite concluir que refletem um mundo mais qualificado, representativo de apenas uma parte do mundo real, no qual muitas instituições não se conseguem rever.

Tendo como fundamento estes pressupostos e à luz dos conhecimentos atuais, a análise detalhada de uma realidade particular, monocêntrica, mas seguramente não única, pode contribuir para o desenvolvimento do conhecimento nesta área e assim influenciar a prática, corrigindo-a, interna e externamente, no sentido de a melhorar.

No seio da comunidade médica hospitalar que recebe e trata os doentes com SCA, circulam umas quantas ideias cuja fundamentação clara e objetiva é vaga ou inexistente. De entre estes preconceitos, assinalam-se:

- a realidade do seu dia-a-dia é diferente da dos estudos e registos clínicos em cujos resultados se apoiam as normas de boas práticas que as guidelines formalizam;
- o papel da revascularização miocárdica tem vindo a evoluir no sentido de uma indicação universal de *tipo igual para todos*, mas uma abordagem individualizada, em que *cada doente é um caso*, poderá produzir resultados idênticos, com possíveis benefícios económicos e de outra natureza;
- a aplicação das guidelines não deve ser vista de forma rígida, antes devendo ser adaptada a cada realidade;
- um centro periférico, sem diferenciação tecnológica, pode e deve definir os seus limites de intervenção, sem que com isso deixe de obter resultados de idêntica qualidade.

Tendo como pano de fundo estas convicções eventualmente plasmadas em sistemas norteadores de comportamentos, traçamos para o presente estudo alguns objetivos de natureza prática e de melhoria do conhecimento científico.

## OBJETIVOS

- Caracterizar a população admitida num hospital não-terciário, afastado dos grandes centros demográficos, sem capacidade para realizar técnicas de cardiologia de intervenção;
- tendo em mente as *guidelines* europeias para o tratamento de doentes com SCA, confrontar a realidade do hospital com a de outros centros de idêntico nível tecnológico e de nível superior, investigando as respetivas implicações prognósticas, designadamente através de modelos de risco apropriados

## CAPÍTULO II

### MÉTODOS



Os dados da presente investigação provêm do RNSCA, iniciativa e propriedade científica da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, no qual se inclui o Hospital de Santo André. Esta informação foi complementada com informação adicional que nesta secção se detalha e para o efeito foi criada uma base de dados específica, propriedade do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo André. Esta base de dados foi desenvolvida com o apoio técnico do Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, na pessoa do Professor José Luis Nunes.

#### II.1. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

A base de dados complementar utiliza o motor de base de dados Microsoft SQL Server 2000, na versão MSDE (versão gratuita que suporta até cinco utilizadores em simultâneo). No que respeita à interface com o utilizador, foi mantida a aparência do RNSCA, para facilitar a inserção e consulta de dados, pelos profissionais já habituados a usar aquela aplicação, em papel. A aplicação foi desenvolvida na linguagem de programação C# da Microsoft e corre sob o sistema operativo Windows XP. A divisão da aplicação em dois módulos permitiu o acesso concorrente à base de dados a qual foi alojada numa máquina remota (servidor).

Para efeitos de flexibilização no manejo da informação, com o apoio do Departamento de Engenharia Informática e de Sistemas da Universidade de Coimbra, nas pessoas dos Professores Simão Paredes e Jorge Henriques, a base de dados foi alojada no servidor da Universidade de Coimbra ([www.coronaria.dei.uc.pt](http://www.coronaria.dei.uc.pt)), o que permitiu a introdução de dados *on line*.

A introdução de dados foi feita em parte, por jovens bolsеiros no âmbito da sua atividade no referido Departamento e em parte por recém licenciada na área de gestão de marketing, com experiência no manejo de bases de dados e sistemas de informação.

A qualidade dos dados foi controlada de forma aleatória, pelo autor do presente projeto, confirmando os dados de 10 doentes em cada 100.

#### II.2. AMBIENTE PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO

A investigação teve lugar no Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo André. A inclusão dos doentes no registo foi decisão dos médicos do serviço, a quem coube disponibilizar a informação respetiva referente ao período intra-hospitalar. A informação complementar referente ao período de seguimento foi recolhida com base nos registos clínicos do hospital, bem como através de contato com médicos assistentes e em alguns casos a informação sobre o estado vital foi confirmada através de contato telefónico com familiares.

A recolha de informação para o RNSC foi autorizada pela Comissão Nacional de Proteção de Dados e localmente pela Comissão de Ética do Hospital de Santo André.

O projeto e a sua execução foram autorizados pelo Conselho de Administração do Hospital de Santo André.

A colaboração da Sociedade Portuguesa de Cardiologia foi autorizada pelo seu Presidente e consistiu no tratamento estatístico de dados levada a cabo no Centro Nacional de Colheita de Dados de Cardiologia, de acordo com as solicitações do autor e na consulta e tratamento de dados provenientes de outros hospitais participantes no RNSCA, seguindo as regras de acesso vigentes no Centro.

### II.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão e exclusão para o registo local foram sobreponíveis aos critérios do RNSCA<sup>[22]</sup> com algumas adaptações locais, sumarizados do seguinte modo:

- doentes admitidos nos Serviço de Cardiologia e/ou Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santo André com diagnóstico de SCA, definida pela presença de dor torácica em repouso nas últimas 48 horas, associada a pelo menos um dos seguintes: alterações eletrocardiográficas com características isquémicas (desvios do segmento ST ou ondas T negativas) e/ou elevação de biomarcador de necrose (troponina cardíaca ou CK-MB) acima dos valores de referência;
- na ausência de dor torácica, foi considerada SCA, a elevação consistente (curva ascendente/descendente) de biomarcador (acima do valor de referência para a troponina cardíaca ou acima de duas vezes o valor de referência para o CK-MB), associada a outras manifestações clínicas como desconforto torácico mal definido ou dispneia;
- foram excluídos os doentes apenas com elevações do biomarcador após procedimentos de revascularização miocárdica, mecânica ou cirúrgica (enfarte tipo 4 e 5), bem como enfarte tipo 2 (enfarte secundário)<sup>[23]</sup>.

Para o presente estudo foram apenas considerados os doentes que sobreviveram ao episódio agudo e que tiveram alta do Hospital de Santo André para o domicílio, ou para instituições de apoio social. Os doentes transferidos para outras instituições, por necessidade clínica ou por razões de domicílio, foram excluídos.

### II.4. CONTEÚDO DA BASE DE DADOS

A recolha de informação foi feita em papel, segundo o formulário do RNSCA, o qual inclui 188 campos agrupados do seguinte modo:

- dados demográficos;
- características basais, que incluíram a admissão hospitalar (tempos e modo de admissão); antecedentes (fatores de risco cardiovascular, antecedentes cardiovasculares e medicação prévia); sintomas (tempo e características); exame físico (sinais vitais e classe de Killip e Kimbal na admissão); eletrocardiograma (características);
- diagnóstico de admissão;
- evolução, que incluiu biomarcadores de lesão miocárdica, terapêutica de reperfusão (tempos, tipo e contra-indicações), outra terapêutica farmacológica (no internamento e na alta), função ventricular esquerda, procedimentos (tipo e data), complicações (tipo e data) e coronariografia/revascularização (características e data);
- data de alta.

A informação de seguimento foi adaptada e estendida no tempo, tendo sido considerados os 12 meses após alta hospitalar, ao contrário dos 6 meses considerados no RNSCA. A informação considerada foi a seguinte: morte, novo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização miocárdica. Os eventos angina de peito e insuficiência cardíaca constantes do RNSCA não foram considerados no presente estudo.

O formulário do RNSCA foi complementado com a seguinte informação:

- valor dos scores GRACE (agudo e *follow-up*), TIMI e PURSUIT;
- informação sobre o valor de hemoglobina na admissão
- informação sobre o valor de creatinina na admissão
- cálculo da taxa de filtração glomerular
- a propósito da revascularização miocárdica, o tipo de stent implantado (*bare metal, drug eluting*)

A base de dados engloba os doentes incluídos entre Janeiro de 2002 e Junho de 2008, período sobre o qual a presente investigação vai incidir.

### II.5. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

No presente trabalho, adotamos e adaptamos as definições de variáveis utilizadas no RNSCA<sup>[24]</sup>.

- **Enfarte do miocárdio com supra de ST:** presença de elevação persistente de ST (> 30 minutos) > 1 mm em duas ou mais derivações contíguas, ou BCRE de novo, em contexto clínico sugestivo.
- **Enfarte do miocárdio sem supra de ST:** ausência de elevação persistente de ST, associada a elevação de biomarcadores de necrose miocárdica em contexto clínico sugestivo.
- **Angina Instável:** clínica sugestiva de angina (ou equivalente), associada ou não a alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, na ausência de elevação de biomarcadores de necrose miocárdica.
- **Enfarte de localização não determinada:** na presença de SCA com padrão eletrocardiográfico não interpretável em termos de isquemia, nomeadamente BCRE prévio ou ritmo de pacemaker artificial ventricular.
- **Fatores de risco cardiovascular** (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia): história prévia positiva, ao critério do clínico assistente
- **Doença aterosclerótica prévia:** identificação, na história clínica pregressa, de episódios de enfarte do miocárdio; intervenção de revascularização miocárdica cirúrgica ou por cateter; clínica sugestiva de angina de peito estável (identificada pelo clínico assistente); acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório; doença arterial periférica.
- **Doença arterial periférica:** antecedentes de intervenção percutânea ou cirúrgica sobre o território arterial periférico.
- **Frequência cardíaca na admissão:** primeiro registo da frequência cardíaca (batimentos por minuto) com doente em ritmo cardíaco estável e determinado por profissional de saúde.
- **Pressão arterial sistólica na admissão:** primeiro registo da pressão arterial sistólica (mmHg) com doente em ritmo cardíaco estável e determinado por profissional de saúde.

- **Classe de Killip e Kimbal:** I - sem sinais de insuficiência cardíaca; II - estase < 50% na auscultação pulmonar ou na presença de S<sub>3</sub>; III - edema pulmonar; IV - choque cardiogénico.
- **ECG - alterações de ST/T:** elevação do segmento ST (elevação > 1 mm em duas ou mais derivações contíguas); depressão segmento ST (depressão horizontal de ST, ou em rampa descendente > 0,5 mm em duas ou mais derivações contíguas); ondas T negativas (presença de ondas T negativas patológicas > 1 mm); normal (sem alterações de ST/T).
- **Creatinina plasmática (mg/dl):** primeira determinação após admissão.
- **Taxa de filtração glomerular (ml/min):** calculada com base na fórmula de Cockcroft Gault<sup>[25]</sup> =  $[140 - \text{Idade (anos)}] \times \text{Peso (kg)} \times \text{Creatinina Plasmática (mg/dL)} \times 72$ . Na mulher o valor é corrigido multiplicando por 0,85.
- **Hemoglobina (g/dl):** primeira determinação após admissão.
- **Aspirina prévia:** exposição à aspirina nos últimos sete dias antes da admissão.
- **Bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos prévios:** exposição prévia superior a 30 dias.
- **Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) prévios:** exposição prévia superior a 30 dias.
- **Estatina prévia:** exposição prévia superior a 30 dias.
- **Aspirina precoce:** administração continuada de aspirina no internamento, iniciada nas primeiras 24 horas após admissão.
- **Reperusão miocárdica:** procedimento de recanalização miocárdica, no enfarte do miocárdio com elevação de ST. Na população que serve de base à presente investigação foi sempre executada com recurso à terapêutica fibrinolítica.
- **Tempo sintoma-hospital:** tempo decorrido entre o momento indicado pelo doente como tendo iniciado os sintomas e a hora de admissão no Hospital de Santo André, determinada através do processo administrativo.
- **Tempo porta-agulha:** tempo decorrido entre a admissão hospitalar (informação administrativa) e a administração do agente fibrinolítico (registo no processo clínico).
- **Coronariografia (estratégia invasiva):** visualização angiográfica da árvore coronária.
- **Doença coronária significativa:** presença de estenose  $\geq 50\%$  em vaso coronário principal ou tronco comum da coronária esquerda.
- **Oclusão coronária:** lesão obstrutiva de 100%.
- **Intervenção coronária percutânea:** angioplastia coronária por via percutânea.
- **Avaliação da função ventricular esquerda:** cálculo da fração de ejeção por método quantitativo ou semi-quantitativo. Função conservada ( $\geq 50\%$ ); função deprimida (30% a 49%); má função (< 30%).

## II.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística e a exploração de dados foi realizada com o apoio da SPC Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia, na pessoa da Dra Adriana Belo, Bio-Estatista da SPC, figura com larga experiência nesta matéria, ligada a todos os projetos de investigação da SPC nos últimos dez anos.

Na base de todo o trabalho exploratório foi feita a análise descritiva da amostra, em termos globais e nas sub-populações então definidas e nos grupos criados para as várias análises comparativas. As variáveis categóricas com duas ou mais classes foram caracterizadas por intermédio de frequências absolutas e frequências relativas. As variáveis numéricas foram caracterizadas usando parâmetros de tendência central, como a média e mediana e parâmetros de dispersão, como o desvio padrão, o intervalo interquartil e a amplitude entre os valores mínimo e máximo observados.

As análises comparativas realizadas tiveram como objetivo principal ajudar a compreender as relações entre as diversas variáveis envolvidas, permitindo também entender melhor os resultados das análises multivariáveis.

As análises comparativas principais foram as seguintes:

- género masculino versus género feminino;
- idosos (idade > 75 anos) versus não idosos;
- diabéticos versus não diabéticos;
- EAMCST versus EAMSST versus angina instável;
- angina instável versus enfarte do miocárdio;
- EAMCST com reperusão versus sem reperusão;
- estratégia invasiva versus não invasiva;
- revascularização versus não revascularização;
- sobreviventes versus não sobreviventes;
- função ventricular boa, versus má, versus não determinada;
- medicação prévia com IECAs versus sem IECAs;
- medicação prévia com estatinas, versus sem estatinas;

A comparação entre os grupos, no que respeita a variáveis categóricas, foi feita usando o teste Qui-Quadrado ou o Teste Exato de Fisher. A comparação de três grupos foi feita usando o teste Qui-Quadrado ou o teste Qui-quadrado para analisar tendências, em que este último foi usado quando os grupos apresentavam uma ordem. A comparação de valores numéricos entre dois grupos foi feita usando o teste T ou o teste Mann-Whitney. A comparação de valores numéricos entre três grupos foi feita através da ANOVA ou do teste Kruskal-Wallis.

Foram determinados pontos de corte (*cut-off*) para cada uma das variáveis contínuas consideradas de interesse, a partir de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Estes pontos foram identificados, para cada um dos desfechos, pela maximização da sensibilidade e especificidade.

Para análise das implicações sobre prognóstico e devido ao facto de se observarem os doentes por um período de 1 ano, optou-se por se estimarem as funções de sobrevivência por intermédio de curvas de Kaplan-Meier e por se determinarem os preditores de mau prognóstico por intermédio de modelos de regressão de Cox. Os desfechos (vulgo endpoint) considerados

foram: morte a 1 ano, morte ou só ocorrência de enfarte a 1 ano, morte ou só ocorrência de enfarte e acidente vascular cerebral a 1 ano e morte ou só ocorrência de enfarte, acidente vascular cerebral e revascularização miocárdica a 1 ano.

Para cada desfecho, começou por se fazer uma análise exploratória, construindo-se uma curva de Kaplan-Meier para cada variável observada. Construiu-se também um modelo de regressão de Cox univariável para cada uma das variáveis e estimou-se o valor do risco relativo (*hazard ratio*) e o respetivo intervalo de confiança a 95%. Posteriormente, a partir de um grupo de variáveis consideradas relevantes do ponto de vista estatístico ou do ponto de vista clínico, construiu-se um modelo multivariável de regressão de Cox.

A seleção das variáveis a incluir no modelo foi feita usando o método *Stepwise Forward* com teste de razão de verosimilhanças (considerando-se 5% como o nível de significância para entrada de cada variável no modelo e 10% como o nível de significância para saída do modelo). Para cada variável incluída no modelo de regressão testou-se, usando o teste de Wald, se o valor do respetivo coeficiente era nulo e estimou-se o HR ajustado e o seu IC a 95%. Foi também construído um modelo de regressão logística multivariável.

O modelo foi construído a partir de uma subamostra extraída aleatoriamente de 50% dos doentes da amostra (população teste). Posteriormente o modelo foi validado externamente nos restantes 50% dos doentes da amostra original (população treino). A qualidade do ajustamento deste modelo de regressão logística foi avaliada mediante a determinação da área sob a curva ROC (*Receiver-Operating Characteristic curve*) e das respetivas sensibilidade e especificidade. Todos os modelos foram construídos considerando sempre no modelo inicial a variável revascularização miocárdica. Desta forma, o efeito da revascularização miocárdica, no tempo até à ocorrência do desfecho de interesse era ajustado à presença dos restantes fatores. Esta análise foi feita desta forma por se considerar que a revascularização miocárdica era a variável de interesse e que importava melhor explorar.

Por forma a validar na presente amostra os clássicos scores de risco TIMI, PURSUIT e GRACE *follow-up*, foram comparados três grupos de doentes: baixo risco, médio risco e alto risco. Foi também feita uma análise de concordância em que se compararam as classificações obtidas por cada dois scores em relação ao risco dos doentes. Esta análise foi feita recorrendo ao teste de McNemars-Bowker e ao coeficiente de concordância *kappa*, um teste de qui-quadrado que se usa quando uma variável tem duas alternativas possíveis, permitindo verificar a simetria ou concordância das respostas.

Compararam-se as capacidades discriminatórias dos scores de risco em relação a cada um dos desfechos a partir das áreas sob as respetivas curvas ROC (*AUC area under the curve*). Todos os scores foram categorizados em 8 grupos de risco, por forma a torná-los comparáveis.

Finalmente comparou-se em relação a todas as variáveis de interesse, o Hospital de Santo André (HSA) e duas amostras de doentes extraídas do RNSCA: uma de doentes internados em hospitais classificados como "hospitais fibrinólise" cuja característica comum reside no facto de mais de 70% dos doentes com EAMCST serem tratados com terapêutica fibrinolítica (hospitais sem laboratório de hemodinâmica) e outra de doentes internados em hospitais nos quais, mais de 70% dos doentes com EAMCST foram tratados com angioplastia primária, classificados como "hospitais intervenção" (hospitais com laboratório de hemodinâmica).

Foram feitos dois emparelhamentos, um em que se emparelharam os doentes do HSA e os doentes dos "hospitais fibrinólise"; outro em que se emparelharam os doentes do HSA e os

dos "hospitais intervenção". As comparações acima indicadas referem-se aos tempos de sobrevivência num período de 180 dias, já que este é o período de tempo considerado para seguimento no RNSCA. Também aqui, para cada desfecho, foram construídas curvas de Kaplan-Meier e estimados os respetivos riscos relativos. Os dois emparelhamentos foram feitos a partir de scores de propensão obtidos a partir de modelos de regressão logística em que se consideraram as variáveis que definem as características basais das amostras consideradas.

Toda a análise estatística foi efetuada utilizando o software SPSS 19.0<sup>®</sup> considerando-se o nível de significância dos testes de hipóteses de 5% ( $p < 0,050$ ).

# CAPÍTULO III

## RESULTADOS



### III.1. CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES ESTUDADOS

#### III.1.1. Demografia

A presente série, sobre a qual todo o trabalho de investigação se desenvolve, é constituída por 963 doentes, admitidos no HSA entre Janeiro de 2002 e Junho de 2008. Os respetivos diagnósticos finais foram: angina instável (AI) - 165 doentes; enfarte do miocárdio com supradesnivelamento de ST (EAMCST) - 394; enfarte do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (EAMSST) - 404.

As idades oscilam entre 26 e 94 anos, com uma idade média no conjunto da amostra de  $66 \pm 12$  anos, sendo mais baixa nos doentes com EAMCST ( $64 \pm 13$  anos) e mais elevada nos doentes com AI ( $66 \pm 11$  anos) e EAMSST ( $67 \pm 12$  anos). Estas diferenças atingem significado estatístico ( $p=0,012$ ).

A distribuição por géneros mostra o esperado predomínio masculino quer no conjunto da amostra, quer nos três grupos de SCA: a prevalência do género feminino representa apenas cerca de  $\frac{1}{4}$  dos doentes (Tabela III.1.1.).

**Tabela III.1.1.** Características demográficas da população em estudo

	População global	AI	EAMCST	EAMSST	Valor p
<b>N</b>	963	165	394	404	
<b>Idade <math>\pm</math> DP anos</b>	$66 \pm 12$	$66 \pm 11$	$64 \pm 13$	$67 \pm 12$	0,012
<b>Mediana</b>	67	69	66	69	
<b>P25 / P75</b>	57 / 75	60 / 74	54 / 75	60 / 74	
<b>Limites</b>	26 / 94	40 / 92	30 / 96	26 / 94	
<b>Género Feminino</b>	251 (26,1%)	46 (26,1%)	95 (24,1%)	113 (28,0%)	0,463
<b>Género Masculino</b>	712 (73,9%)	122 (73,9%)	299 (75,9%)	291 (72,0%)	

### III.1.2. Fatores de risco para doença aterosclerótica

A incidência dos clássicos fatores de risco para doença aterosclerótica apresenta-se com a seguinte distribuição: por ordem decrescente HTA (55,9%), hipercolesterolemia (33,1%), diabetes *mellitus* [26,1% (Diabetes NIT 20,1%; Diabetes IT 6,0%)]; tabagismo ativo (16,7%) (Tabela III.1.2.).

**Tabela III.1.2. Distribuição dos fatores de risco clássicos por tipo de SCA**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
HTA	538 (55,9%)	95 (57,6%)	194 (49,2%)	249 (61,6%)	0,002
Hipercolesterolemia	319 (33,1%)	62 (37,6%)	130 (33,0%)	127 (31,4%)	0,368
Diabetes	252 (26,2%)	56 (33,9%)	79 (20,1%)	117 (29,0%)	<0,001
Diabetes NIT	194 (20,1%)	44 (26,7%)	66 (16,8%)	84 (20,8%)	0,028
Diabetes IT	58 (6,0%)	12 (7,3%)	13 (3,3%)	33 (8,2%)	0,012
Tabagismo ativo	161 (16,7%)	18 (10,9%)	91 (23,1%)	52 (12,9%)	<0,001
IMC / obesidade					
IMC (Kg / m <sup>2</sup> )	27,5±4,3	27,6±4,1	27,2±3,8	27,7±4,7	0,418
Mediana	27,2	27,3	27,1	27,3	
P 25 / P 75	24,8 / 29,4	25,2 / 29,4	24,4 / 29,2	25,2 / 29,4	
Mínimo / Máximo	16,2 / 64,8	19,8 / 56,4	18,3 / 46,1	16,2 / 64,8	
Peso baixo / normal	195 (27,2%)	28 (23,1%)	85 (29,6%)	82 (26,5%)	0,606
Excesso ponderal	368 (51,3%)	66 (54,5%)	146 (50,9%)	156 (50,3%)	
Obesidade	155 (21,6%)	27 (22,3%)	56 (59,5%)	72 (23,2%)	

Apesar de algumas diferenças relevantes na distribuição dos diferentes fatores de risco por tipo de SCA, não há um padrão consistente que permita qualquer consideração. A HTA é predominante nos doentes com EAMSST; a hipercolesterolemia distribui-se igualmente nos três grupos; a diabetes está mais presente na AI; e o tabagismo nos doentes com EAMCST. Nada há que permita elaborar sobre estas diferenças, pelo que serão certamente obra do acaso.

Não sendo um fator de risco clássico o excesso ponderal associa-se a um maior risco de doença aterosclerótica, condicionando a ocorrência de outros fatores, em especial a diabetes<sup>[26,27,28]</sup>. No extremo oposto, o baixo peso tem também sido associado a um maior risco, particularmente relacionado com algumas intervenções terapêuticas, em especial farmacológicas<sup>[29,30]</sup>. Por estes motivos foi determinado o IMC e analisada a distribuição ponderal na população global e por tipo de SCA.

É de realçar que apenas um pouco mais de um quarto dos doentes têm valores de IMC dentro da normalidade (27,1%) ou até baixos, sendo o valor médio de IMC elevado, de 27,5±4,3 Kg/m<sup>2</sup>. A incidência de obesidade foi de 21,6%. Estes valores dão uma ideia precisa das características da população em análise (Tabela IV.1.2.) sendo ainda de referir a perfeita sobreposição com o encontrado no RNCSA, no qual, numa população superior a 22000 doentes, o IMC médio foi de 27,1±4,0 Kg/m<sup>2</sup><sup>[31]</sup>.

### III.1.3. Manifestações prévias de doença aterosclerótica

A história prévia de doença aterosclerótica, ainda que em outros territórios vasculares, é uma das determinantes que condiciona o risco de novo enfarte do miocárdio e em certas circunstâncias, o risco de morte<sup>[32]</sup>.

Na análise que fizemos foram considerados como manifestações prévias de doença aterosclerótica o AVC/AIT, o enfarte agudo do miocárdio (EAM), os antecedentes de revascularização miocárdica, seja por cirurgia seja por via percutânea, a angina de peito estável e ainda a presença de doença arterial periférica (DAP).

Em 16,1% dos doentes havia uma história prévia de EAM; 4,3% e 3,2% já tinham sofrido um procedimento de revascularização miocárdica, por via percutânea (ICP) ou cirúrgica (CABG), respetivamente; 5,7% tiveram um episódio agudo de doença cerebrovascular; 3,6% têm história de DAP; 13,3% dos doentes têm angina de peito crónica estável. Na distribuição por tipo de SCA, o EAMCST distingue-se das restantes formas na medida em que, na grande maioria dos doentes, esta é a primeira manifestação de doença aterosclerótica, sendo muito reduzido o número de doentes com antecedentes de EAM, ICP ou CABG. As manifestações não coronárias, a nível cerebral e periférico distribuem-se de forma mais regular. Os antecedentes de AIT / AVC variaram entre 5,5% nos doentes com AI e 6,2% nos doentes com EAMSST, sendo a variação para a DAP entre 3,0% (AI) e 4,5% (EAMSST) (Tabela III.1.3.).

**Tabela III.1.3. Antecedentes de doença aterosclerótica**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
EAM	155 (16,1%)	52 (31,5%)	26 (6,6%)	77 (19,1%)	<0,001
Angina de peito	128 (13,3%)	47 (28,5%)	22 (5,6%)	59 (14,6%)	<0,001
AVC/AIT	55 (5,7%)	9 (5,5%)	21 (5,3%)	25 (6,2%)	0,862
DAP	35 (3,6%)	5 (3,0%)	12 (3,0%)	18 (4,5%)	0,512
ICP	41 (4,3%)	16 (9,7%)	19 (4,7%)	16 (9,7%)	<0,001
CABG	31 (3,2%)	11 (6,7%)	2 (0,5%)	18 (4,5%)	<0,001

### III.1.4. Terapêutica prévia à admissão

Alguns fármacos têm grande impacto no tratamento e prevenção da doença aterosclerótica, podendo, em certas circunstâncias, modificar o seu prognóstico. Entre estes fármacos situam-se as estatinas, os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos, os IECAs e a aspirina. O peso negativo do uso prévio da aspirina sobre o prognóstico foi consagrado com a sua inclusão no clássico score TIMI<sup>[33,34]</sup>.

A aspirina era utilizada, antes do evento agudo, em 21,1% dos doentes, variando este valor entre 13,2% nos doentes com EAMCST e 32,1% nos doentes com angina instável, diferenças esta com elevado significado estatístico (p<0,001). As estatinas estavam presentes em 38,1% dos doentes, sem variação significativa nas três populações. Os IECAs eram utilizados por 23,4% dos doentes, com uma variação significativa (p<0,001) entre 16,2% nos doentes com EAMCST e 29,1% na angina instável. Os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos eram os fármacos menos usados, presentes em apenas 11,6% dos doentes, variando entre 7,1% no EAMCST e 24,8% na angina instável (p<0,001) (Tabela III.1.4.). Esta distribuição por grupo nosológico

acompanha de forma paralela o que encontramos no ponto anterior, a propósito da carga aterosclerótica e sua distribuição por tipo de SCA. Os doentes com EAMCST são os menos medicados, já que são aqueles em que a carga aterosclerótica é também menor.

**Tabela III.1.4. Terapêutica prévia à admissão**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
Aspirina	203 (21,1%)	53 (32,1%)	52 (13,2%)	98 (24,3%)	<0,001
Estatina	367 (38,1%)	70 (42,4%)	144 (36,5%)	153 (37,9%)	0,423
IECA	225 (23,4%)	48 (29,1%)	64 (16,2%)	113 (28,0%)	<0,001
Bloqueador β-adrenérgico	112 (11,6%)	41 (24,8%)	28 (7,1%)	43 (10,6%)	<0,001

Na análise das características da população com SCA é evidente que os doentes com EAMCST são os doentes com perfil clínico mais favorável, como se atesta pelas seguintes características: idade mais baixa, fatores de risco menos prevalentes, manifestações de doença aterosclerótica menos frequentes e menos medicados antes do evento agudo. Este perfil de aparente mais baixo risco tem correspondência quando se avalia a anatomia coronária, dominada pela presença de uma doença menos extensa, como se mostrará em local próprio (ver capítulo III.2).

### III.1.5. Características clínicas na admissão

Algumas características clínicas e alguma informação complementar que deriva do ECG e do laboratório são reconhecidas como importantes, não só para tipificar melhor os doentes com SCA, mas essencialmente para ajudar a estratificá-los em patamares de risco, usando ferramentas apropriadas (*scores*) ou usando apenas o senso clínico.

Entre as características com importância na decisão clínica está a presença de sintomas, em particular a dor torácica, como elemento chave para o diagnóstico e para o estabelecimento da cronologia do evento. O tempo que decorre entre o início de sintomas e a chegada ao hospital é um dado determinante, em especial nos doentes com EAMCST para decisão terapêutica com vista à reperfusão.

Na presente série, a dor torácica esteve presente em três quartos dos doentes, sem diferença significativa quando analisada a ocorrência por tipo de SCA (Tabela III.1.5.).

Como já foi referido o tempo dor-admissão hospitalar é determinante para a decisão terapêutica, quer para decidir sobre a indicação para reperfusão no EAMCST, quer para escolher entre a reperfusão farmacológica com agentes fibrinolíticos ou a intervenção mecânica através de intervenção percutânea, já que as recomendações favorecem uma sobre a outra em função do tempo decorrido<sup>[6,35,36]</sup>.

Na presente série, metade dos doentes chegou ao hospital cerca de 208 minutos após início de sintomas, oscilando este valor entre 180 minutos nos doentes com EAMCST e 304 minutos nos doentes com EAMSST. Importa realçar que apenas um quarto dos doentes com EAMCST chega ao hospital com 95 minutos, ou menos, de evolução, tempo ideal para reperfusão. As diferenças entre os três grupos são estatisticamente significativa como se especifica na Tabela III.1.5.

**Tabela III.1.5. Características na admissão**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
Dor na admissão	733 (76,1%)	133 (86,6%)	306 (77,7%)	294 (72,8%)	0,089
Tempo dor-admissão (mins)					
mediana	208	217	180	304	<0,001
P 25 / 75	110 / 545	109 / 532	95 / 366	132 / 664	

### III.1.6. Eletrocardiograma na admissão

Na admissão hospitalar o diagnóstico de SCA é sempre suportado com a informação do ECG e se este não é, por si só, diagnóstico, os biomarcadores de necrose são o passo seguinte essencial. O ECG tem um papel decisivo no diagnóstico do EAMCST e as suas características são determinantes para instituir uma estratégia adequada de reperfusão.

Por definição o BCRE, quando presumivelmente surge de novo, assume-se como equivalente do EAMCST. O diagnóstico final nem sempre é concordante com a presunção elaborada com base no ECG inicial, pelo que, na nossa série, em 7,9% (31/391) dos doentes com ECG mostrando elevação de ST ou BCRE, não se confirmou o diagnóstico de EAMCST, o que acontece igualmente em outras séries publicadas<sup>[37]</sup>.

Do ponto de vista da topografia o EAMCST distribui-se de forma equitativa entre a localização anterior (43,9%) e inferior/lateral (49,7%) e os doentes com EAMSST têm predominantemente ondas T negativas (43,2%), estando a depressão de ST presente em 24,5% dos doentes.

Nos doentes sem elevação de ST um número relevante de doentes não apresenta, no ECG de admissão, alterações significativas, oscilando este número entre 28,9% dos casos de EAMSST e 37,6% dos casos de AI (Tabela III.1.6.).

**Tabela III.1.6. Características do ECG na admissão**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
Elevação ST/BCRE (N)	391	24	360	7	
anterior	162 (41,4%)	3 (12,5%)	158 (43,9%)	1 (14,3%)	<0,001
inferior/lateral	195 (49,4%)	12 (50,0%)	179 (49,7%)	4 (57,1%)	
BCRE	34 (8,7%)	9 (37,5%)	23 (6,4%)	2 (28,6%)	
Sem elevação ST (N)	329	130	19	380	
Depressão ST	115 (21,7%)	19 (14,6%)	3 (15,8%)	93 (24,5%)	0,177
Ondas T negativas	236 (44,6%)	62 (47,7%)	10 (52,6%)	164 (43,2%)	
Pace-maker	15 (2,8%)	2 (1,5%)	0	13 (3,4%)	
Sem alteração significativa	163 (30,8%)	47 (37,6%)	6 (31,6%)	110 (28,9%)	

### III.1.7. Características laboratoriais

O laboratório desempenha também um papel determinante no diagnóstico e na estratificação de risco destes doentes e vários são os parâmetros a considerar.

Ao longo do tempo em que se acumulou esta série, os biomarcadores de necrose miocárdica utilizados, no diagnóstico e na classificação das SCA, foram variando ao longo do tempo (neste hospital como em todos os outros) o que constitui, num estudo deste tipo, entrave considerável ao seu manuseamento analítico retrospectivo.

Outros valores laboratoriais têm vindo a ganhar importância crescente, não para o diagnóstico, mas para a estratificação do risco individual. Entre estes os valores da hemoglobina, da creatinina e a taxa de filtração glomerular (TFG), são de grande importância, incorporando alguns dos scores de risco em uso corrente.

Na presente série o valor médio de hemoglobina é de 14,2±1,7 g/dl, sendo os valores nos três tipos de SCA da mesma ordem de grandeza entre si.

Também os valores de creatinina são muito semelhantes nos três tipos de SCA. O valor médio é de 1,02±0,35 mg/dl no conjunto da série e as medianas variam entre 0,93 mg/dl nos doentes com angina instável e 0,96 mg/dl nos doentes com EAMCST.

A TFG foi estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, fórmula simples e de fácil aplicação usada em estudos de doença coronária aguda designadamente no importante registo internacional GRACE<sup>[38]</sup>.

À semelhança do que se passa com os valores de creatinina, também os valores médios da TFG são muito próximos, nos três tipos de SCA, em que rondam os 80 ml/min (Tabela III.1.7.). Considerando o limite inferior da normalidade da estimativa da TFG por este método (60 ml/min.) e os valores de P 25 da sua distribuição nos nossos doentes, é de sublinhar o número apreciável de casos com função renal moderada ou gravemente afetada, um marcador importante de prognóstico desfavorável<sup>[39]</sup>.

**Tabela III.1.7. Informação laboratorial na admissão**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	14,2±1,7	14,2±1,8	14,4±1,7	14,1±1,7	0,040
Mediana	14,4	14,3	14,6	14,3	
P 25 / 75	13,3 / 15,3	13,2 / 15,3	13,4 / 15,6	13,0 / 15,2	
Mínimo / máximo	6,3 / 19,4	6,3 / 19,4	8,6 / 18,3	9,0 / 18,4	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,02±0,35	0,97±0,28	1,02±0,40	1,03±0,33	0,335
Mediana	0,94	0,93	0,94	0,96	
P 25 / 75	0,79 / 1,12	0,79 / 1,06	0,79 / 1,11	0,80 / 1,15	
Mínimo / máximo	0,38 / 4,02	0,51 / 2,33	0,38 / 4,02	0,46 / 2,50	
<b>TFG (ml/min)</b>	81,51±27,43	82,58±23,8	82,45±28,79	80,16±27,38	0,452
Mediana	80,32	82,02	80,54	78,88	
P 25 / 75	63,15 / 97,74	67,51 / 96,80	63,34 / 98,72	60,11 / 97,28	
Mínimo / máximo	15,40 / 224,24	22,38/179,07	15,40/254,26	20,01/194,67	

### III.1.8. Características hemodinâmicas na admissão

O estado hemodinâmico na admissão é um poderoso fator de prognóstico em qualquer doente que se apresenta com SCA. O choque cardiogénico representa a situação clínica mais grave, condicionando elevadas taxas de mortalidade, superiores a 50,0% . O melhor cenário publicado, no qual 95,0% dos doentes foram tratados com angioplastia primária e todos foram sujeitos a suporte hemodinâmico com sistemas mecânicos, a mortalidade a 30 dias foi de 45,0%<sup>[40]</sup>. Na presente série, a qual analisa apenas doentes sobreviventes na alta hospitalar, está naturalmente expurgada da maior parte destes casos, em especial os doentes que se apresentaram em classes III e IV de Killip Kimbal (KK). Para além da elevada ocorrência de morte precoce nestes doentes, a transferência para outros centros, em particular para revascularização imediata, são razões para que o número de doentes em classe IV seja relativamente reduzido. É com este pressuposto que a informação sobre o estado hemodinâmico na admissão deve ser lida e interpretada.

A distribuição por classes de KK é uniforme, encontrando-se em classe I cerca de 85,0% dos doentes em cada tipo de SCA (Tabela III.1.8.).

Os valores de TA sistólica apresentaram uma diferença significativa, determinada por um valor mais baixo nos doentes com EAMCST (145±31 mmHg) e mais elevado nos doentes com EAMSST (150±30 mmHg) e AI (150±27 mmHg), diferenças estas com significado estatístico (p=0,029). Não deixa de ser relevante assinalar que estes valores médios são muito elevados, particularmente tendo em conta que estamos a falar de uma população em sofrimento isquémico agudo.

**Tabela III.1.8. Características hemodinâmicas na admissão**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
<b>Classe de Killip Kimbal</b>					0,281
I	824 (85,6%)	145 (87,9%)	339 (86,0%)	340 (84,2%)	
II	102 (10,6%)	17 (10,3%)	39 (9,9%)	46 (11,4%)	
III	23 (2,4%)	2 (1,2%)	7 (1,8%)	14 (3,5%)	
IV	14 (1,5%)	1 (,6%)	9 (2,3%)	4 (1,0%)	
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>	77±19 Mediana 75 P 50 / P 75 65 / 88	75±16 73 66 / 84	75±20 72 62 / 84	80±19 77 68 / 90	0,002
<b>TA sistólica (mmHg)</b>	148±30 146 125 / 167	150±27 150 131 / 165	145±31 140 120 / 164	150±30 150 130 / 169	0,029
<b>TA diastólica (mmHg)</b>	87±18 85 75 / 98	86±16 84 79 / 95	87±18 85 76 / 100	86±18 85 75 / 97	0,802

O comportamento da frequência cardíaca é um parâmetro a ter cada vez mais em conta, graças ao valor que a investigação recente lhe tem vindo a atribuir. Este valor era mais elevado nos doentes com EAMSST (80±19 bpm) e mais baixo nos doentes com EAMCST (75±20 bpm), diferença esta com significado estatístico (p=0,002) (Tabela III.1.8.).

### III.1.9. Cálculo do risco individual com base nos scores de risco

O cálculo do risco individual constitui a base de todas as decisões em doentes com SCA. Como estabelecem as recomendações europeias<sup>[5]</sup> os *scores* de risco devem ser determinados de forma sistemática no momento da admissão de todos os doentes no contexto de doença coronária aguda.

**Tabela III.1.9.** Distribuição por grupos de risco estabelecidos pelos *scores* clássicos

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
<b>GRACE intra-hospitalar</b>	163±35	141±28	179±34	157±32	<0,001
Baixo risco	65 (6,7%)	20 (12,1%)	20 (5,1%)	25 (6,2%)	
Médio risco	216 (22,4%)	52 (31,5%)	78 (19,8%)	86 (21,3%)	
Alto risco	682 (70,8%)	93 (56,4%)	296 (75,1%)	293 (72,5%)	
<b>GRACE follow-up</b>	108±32	101±28	104±33	114±32	<0,001
Baixo risco	518 (53,8%)	100 (60,6%)	234 (59,4%)	84 (45,5%)	
Médio risco	279 (29,0%)	48 (29,1%)	102 (25,9%)	129 (3,9%)	
Alto risco	166 (17,2%)	17 (10,3%)	52 (14,7%)	91 (22,5%)	
<b>TIMI</b>	3,2±2,0	4,2±2,4	2,1±1,1	2,6±1,1	<0,001
Baixo risco	470 (48,8%)	107 (64,8%)	165 (41,9%)	198 (49,0%)	
Médio risco	302 (31,4%)	57 (34,5%)	54 (13,7%)	191 (47,3%)	
Alto risco	191 (19,8%)	1 (0,6%)	175 (44,4%)	15 (3,7%)	
<b>PURSUIT</b>	11,9±4,4	9,9±3,6	12,2±4,9	12,4±3,8	<0,001
Baixo risco	130 (13,5%)	22 (13,3%)	77 (18,3%)	36 (8,9%)	
Médio risco	736 (76,4%)	142 (86,1%)	260 (66,0%)	334 (82,7%)	
Alto risco	97 (10,1%)	1 (0,6%)	62 (15,7%)	34 (8,4%)	

Em todos os doentes foi feito o cálculo dos três *scores*, acrescentando ainda que o *score* TIMI foi usado de acordo com o tipo de SCA (com ou sem elevação de ST) e o *score* GRACE foi usado consoante se queira determinar o risco intra-hospitalar ou o risco a médio prazo (*follow-up*).

Com base nos três *scores* os doentes foram divididos em baixo, médio e alto risco e a sua distribuição encontra-se discriminada na Tabela III.1.9.

Três notas se salientam da leitura dos números. Em primeiro lugar a grande heterogeneidade na capacidade de discriminação dos três *scores*. O número de doentes classificados como de baixo risco é 53,8% se usarmos o *score* GRACE, 48,8% se usarmos o *score* TIMI e 13,5% se usarmos o *score* PURSUIT.

A segunda nota diz respeito aos doentes com AI, por definição uma população com risco mais baixo para novos eventos. Esta realidade comprova-se através da informação dos *scores*, os quais são classificados em alto risco numa proporção muito reduzida de doentes (10,3% com GRACE, 0,6% com TIMI e com PURSUIT).

A terceira nota diz respeito ao *score* GRACE e à grande diferença que se encontra na classificação de alto risco quando se olha apenas para a fase intra-hospitalar (GRACE intra-hospitalar, 70,8%) ou quando se analisa a seis meses (GRACE follow-up, 17,2%). Duas interpretações são possíveis. Ou os doentes de mais alto risco morrem precocemente e quando se olha a médio prazo eles já não fazem parte da análise. Ou, o que é mais plausível, a intervenção terapêu-

tica modifica o prognóstico e um número considerável de doentes de alto risco deixa de o ser. A presente série é constituída por doentes que tiveram alta do hospital, pelo que os doentes mais graves e que faleceram na fase aguda não estão incluídos. Assim parece mais plausível considerar que esta população, mesmo quando expurgada dos doentes mais graves, mantém uma taxa de 70,8% de doentes de alto risco quando se olha para o prognóstico imediato, cifra esta que cai para 17,2% quando analisa o prognóstico a mais longo prazo, provavelmente devido à intervenção terapêutica.

Em local próprio será feita uma análise mais detalhada do comportamento dos três *scores* na população estudada (Ver secção III.11).

## III.2. ANGIOGRAFIA CORONÁRIA. COMPLICAÇÕES NA FASE AGUDA

### III.2.1. Anatomia coronária

O estudo da anatomia coronária está hoje indicado na grande maioria dos doentes com SCA, excluindo-se apenas os doentes de mais baixo risco e aqueles em que, por qualquer razão clínica, a angiografia pode envolver riscos clínicos adicionais, caso de doentes com insuficiência renal grave, p.ex. A estes dois grupos associam-se ainda doentes nos quais a anatomia coronária já é conhecida e um novo exame nada acrescenta ao seu tratamento.

A presente série, como foi descrito na metodologia, foi recolhida num hospital, na altura do estudo, sem laboratório de hemodinâmica próprio, pelo que inevitavelmente houve uma seleção mais severa de doentes para estudo invasivo, realizada com base na prática do centro e do juízo individual do médico responsável pelo tratamento de cada doente.

Cerca de metade dos doentes (51,9%) foi submetida a estudo invasivo durante o internamento ou na semana imediatamente a seguir à alta hospitalar e em 10,2% dos casos o estudo foi considerado necessário, mas não foi, pelas circunstâncias locais, realizado em tempo útil. À semelhança de outras séries 12% dos doentes não mostraram lesões angiograficamente significativas e os restantes distribuíram-se de forma equitativa pelo envolvimento de um só vaso (44,8%) e multivasos (43,2%). Numa série espanhola publicada em 2009 Alejandro Cortell e cols, em doentes com EAMSST identificaram 13% de doentes com coronárias angiograficamente sem lesões<sup>[41]</sup> (Tabela III.2.1.).

**Tabela III.2.1. Angiografia coronária. Distribuição lesional por tipo de SCA**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
Angiografia realizada	500 (51,9%)	84 (50,9%)	192 (48,7%)	224 (55,4%)	0,158
Angiografia diferida	98 (10,2%)	20 (12,1%)	43 (10,9%)	35 (8,7%)	0,381
Angiografia não realizada	365 (37,9%)	61 (37,0%)	159 (40,4%)	145 (35,9%)	0,414
<b>Distribuição lesional</b>					
Sem lesões	60 (12,0%)	15 (17,9%)	17 (8,9%)	28 (12,5%)	0,101
Doença 1 vaso	224 (44,8%)	31 (36,9%)	108 (56,3%)	85 (37,9%)	<0,001
Doença de 2/3 vasos	216 (43,2%)	38 (45,2%)	67 (34,9%)	111 (49,6%)	0,010
Doença do TCCE	24 (4,8%)	3 (3,6%)	8 (4,2%)	13 (5,8%)	0,625
Envolvimento da DA	305 (61,0%)	48 (57,1%)	121 (63,0%)	136 (60,7%)	0,650
Envolvimento da Cx	217 (43,4%)	36 (42,9%)	58 (30,2%)	123 (54,9%)	<0,001
Envolvimento da CD	244 (48,8%)	41 (48,8%)	95 (49,5%)	108 (48,2%)	0,967

CD-artéria coronária direita; Cx-artéria circunflexa; DA-artéria descendente anterior; TCCE- tronco comum da coronária esquerda

### III.2.2. Caracterização da função ventricular esquerda

A caracterização da função ventricular esquerda é um dos elementos mais importantes na avaliação dos doentes com SCA e da qual depende, em grande parte, o prognóstico a curto, médio e longo prazo. A classificação de KK não é mais do que uma aproximação clínica ao

estado da função ventricular e o seu peso no prognóstico está bem estabelecido<sup>[42,43]</sup>. Apesar de esta classificação ter sido desenvolvida para os doentes com EAMCST (então designados de transmurais, ou com ondas Q), ao longo dos tempos foi generalizada a todos os doentes com enfarte do miocárdio, independente do seu tipo clínico-anatómico.

A distribuição das classes de KK (Tabela III.2.2.) mostra que 73,6% dos doentes evoluíram em classe I (o valor na admissão era de 85,6%), mostrando que os restantes evoluíram com sinais de deterioração clínico-hemodinâmica. Os doentes que se apresentaram com AI são o grupo em que a preservação da função ventricular é maior (83,0% contra 87,9% na admissão) e os doentes com EAMCST aqueles em que a deterioração é maior (apenas 69,0% se mantiveram em classe I, contra 86,0% que assim se apresentavam na admissão).

**Tabela III.2.2. Estado hemodinâmico e caracterização da função ventricular esquerda**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
<b>Avaliação clínica (Cl KK)</b>					
<b>Classe máxima</b>					
I	709 (73,6%)	137 (83,0%)	272 (69,0%)	300 (74,3%)	<0,001
II	173 (18,0%)	23 (13,9%)	74 (18,8%)	76 (18,8%)	
III	42 (4,4%)	4 (2,4%)	20 (5,1%)	18 (4,5%)	
IV	39 (4,0%)	1 (0,6%)	28 (7,1%)	10 (2,5%)	
<b>Avaliação complementar (*)</b>					
Não avaliada	87 (9,0%)	24 (14,5%)	24 (6,1%)	39 (9,7%)	<0,001
Boa função	661 (68,6%)	122 (73,9%)	260 (66,0%)	279 (69,1%)	
Função Razoável	161 (16,7%)	12 (7,3%)	85 (21,6%)	64 (15,8%)	
Má função	64 (5,6%)	7 (4,2%)	25 (6,3%)	22 (5,4%)	
<b>Distribuição nos avaliados</b>					
Boa função	661 (74,6%)	122 (86,5%)	260 (70,2%)	279 (76,4%)	<0,001
Função Razoável	161 (18,2%)	12 (8,5%)	85 (23,0%)	64 (17,5%)	
Má função	64 (7,2%)	7 (5,0%)	25 (6,8%)	22 (6,0%)	

(\*) Entende-se por complementar a avaliação qualitativa ou quantitativa da função ventricular por método objetivo; Cl KK - classificação de Killip Kimbal

Estes resultados não surpreendem tendo em conta o grau de necrose em cada tipo de SCA, pouco presente nos doentes com AI (admitimos a sua presença residual devido à ausência de determinação de troponinas em grande número de doentes) e de maior expressão no EAMCST.

A análise da evolução do estado hemodinâmico destes pacientes está naturalmente inquinada pelo fato de os doentes mais graves e aqueles em que a deterioração terá sido pior, terem falecido na fase hospitalar e como tal não figuram na presente série. Dos doentes que tiveram alta do hospital, isto é a totalidade da série, 8,4% apresentaram grave deterioração clínica (classe III e IV), maioritariamente pertencendo ao grupo de EAMCST (59,3%). A distribuição das classes de KK pelos três grupos mostra diferenças muito significativa, como se detalha na Tabela III.2.2.

A avaliação complementar da função ventricular esquerda recomenda-se como de rotina em todos os doentes com SCA. Na presente série nem todos os doentes foram sujeitos a essa avaliação, sendo 9,0% a percentagem de doentes nos quais, por qualquer motivo, essa avaliação foi dispensada.

A interpretação deste dado merece algum cuidado e por isso foi decidido considerar estes doentes como uma forma particular quando se considera a função ventricular, para efeitos de estratificação de risco e implicações prognósticas. A não avaliação complementar da função ventricular pode encobrir uma população de doentes de elevado risco, eventualmente detetado por outras características clínicas e nos quais uma avaliação mais objetiva foi dispensada. A título de exemplo, este fenómeno pode estar presente em doentes muito idosos, com elevado risco, nos quais a objetivação da função ventricular pode ser dispensada.

Por tudo isto foram consideradas quatro categorias de doentes: função não avaliada; boa função, os quais, por métodos quantitativos ou qualitativos, têm uma fração de ejeção superior a 50%; função intermédia, com uma fração de ejeção superior a 30,0% e inferior a 50,0%; má função, com uma fração de ejeção inferior a 30,0%. Não sendo uma metodologia rigorosa ela adequa-se aos propósitos do presente trabalho, no qual se exploram as múltiplas implicações prognósticas.

Quando se verifica a distribuição desta classificação (apenas nos doentes que foram avaliados) e se compara com as taxas das diferentes classes de KK, é interessante ver como os números se aproximam. Cerca de 3/4 (74,6%) dos doentes têm uma função ventricular conservada (em 73,6% dos doentes a classe KK não foi superior a I) e 7,2% dos doentes têm má função (8,4% dos doentes estiveram em classe III/IV). Esta proximidade de valores percentuais verifica-se nas três formas de apresentação.

Em capítulo próprio (capítulo III.6) analisa-se mais pormenorizadamente a função ventricular esquerda.

### III.2.3. Complicações na fase hospitalar

Para além da deterioração funcional, consequência direta da extensão da área de necrose, outras complicações há que igualmente podem comprometer o prognóstico e que, por si só, têm implicações nas estratégias que os centros devem desenvolver.

Um estudo como o atual, baseado num registo clínico, está necessariamente dependente da qualidade da informação que este contém e é inevitável que se encontrem áreas de fragilidade. Algumas das complicações após enfarte do miocárdio são de definição muito objetiva, mas outras há que são muito mais voláteis. É o caso da recorrência de angina e a ocorrência de re-enfarte, provavelmente subavaliados na presente série, tendo em conta a sua reduzida presença na série. A definição de enfarte do miocárdio não englobou os conceitos mais recentes, designadamente a nova definição de enfarte peri procedimentos de intervenção, assim como a determinação das troponinas só entraram na rotina nos anos mais recentes, também prejudicando o registo de pequenos enfartes ou re-enfartes.

A recorrência de angina foi de 10,5% na população global e como seria de esperar encontramos um valor mais elevado nos doentes com AI (18,8%), mais baixo nos doentes com EAMCST (6,3%) e intermédio no EAMSST (11,1%), diferenças estas com elevado significado estatístico ( $p < 0,001$ ) (Tabela III.2.3.).

**Tabela III.2.3. Complicações na fase hospitalar e sua distribuição por tipo de SCA**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p
Recorrência de angina	101 (10,5%)	31 (18,8%)	25 (6,3%)	45 (11,1%)	<0,001
Enfarte(re)	7 (0,7%)	1 (0,6%)	3 (0,7%)	3 (0,8%)	1,000
Fibrilhação ventricular	8 (0,8%)	0	7 (1,8%)	1 (0,2%)	0,02
Bloqueio AV $\geq$ Mobitz II	11 (1,1%)	2 (1,2%)	7 (1,8%)	2 (0,5%)	0,247
Complicações mecânicas (*)	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)	0	0,203
AVC hemorrágico	1 (0,1%)	0	1 (0,3%)	0	0,578
Outra hemorragia maior	9 (0,9%)	1 (0,6%)	5 (1,3%)	3 (0,7%)	0,673
Outro AVC	3 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0,822

(\*) as complicações mecânicas englobam apenas casos de rotura do septo interventricular

O enfarte ou re-enfarte surge com uma ocorrência muito baixa (0,7%), desaconselhando qualquer interpretação. As restantes complicações foram registadas também em valores muito baixos e qualquer consideração é inadequada.

Apenas uma nota para as complicações de natureza elétrica. A fibrilhação ventricular, nas várias séries conhecidas, tem uma expressão cada vez menos importante (0,8%) graças a um tratamento cada vez mais eficaz e fundamentalmente cada vez mais precoce, o mesmo se passando com as perturbações da condução mais graves, presentes em 1,1% dos doentes. Ambas as complicações ocorrem mais frequentemente nos doentes com EAMCST (1,8% para cada um dos casos).

As complicações hemorrágicas, sempre difíceis de avaliar em registos clínicos, sem obedecer a protocolos rígidos de colheita de dados, surgem nesta série numa frequência muito baixa (1,0%) e em especial o AVC hemorrágico, presente em apenas 0,1% dos doentes. Este valor é manifestamente baixo, tendo em conta que a terapêutica fibrinolítica foi o tratamento de reperfusão utilizado em dois terços de casos de EAMCST e a hemorragia intracerebral é uma complicação possível. O facto de apenas estarem a ser contabilizados os doentes sobreviventes contribui seguramente para este baixo número, já que, como é bem conhecido, o AVC hemorrágico tem elevada mortalidade hospitalar.

### III.3. INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

#### III.3.1. Terapêutica de reperfusão no EAMCST

A terapêutica de reperfusão, entendida como a tentativa de restaurar o fluxo coronário no segmento ocluído, é a base de toda a terapêutica no contexto do EAMCST, quando o doente recorre aos cuidados de saúde em tempo útil. Nas primeiras doze horas após oclusão coronária, o restabelecimento da permeabilidade tem inegável implicação prognóstica, a curto, médio e longo prazo, quer em termos de sobrevida, quer em termos de outras co-morbilidades, em especial a disfunção ventricular e consequente insuficiência cardíaca no futuro.

Hoje, em 2013, a repermeabilização coronária, obtida por métodos mecânicos, (aspiração de trombo, dilatação com balão, implantação de *stent*) está estabelecida como o método de eleição. Esta técnica não se encontrava disponível no Hospital de Santo André no período de recolha desta amostra, pelo que a terapêutica de reperfusão foi sempre realizada com base na lise química do trombo, vulgarmente designada por terapêutica fibrinolítica.

Nesta série, 394 doentes apresentavam EAMCST, 64,5% dos quais foram tratados com terapêutica fibrinolítica, o que não sendo um valor ideal é um valor importante tendo em conta as características do centro, seu histórico e condições de trabalho, em particular a não permanência de cardiologistas no Serviço de Urgência 24/24 horas. Mais importante ainda é o valor alcançado no tempo porta-agulha, com uma mediana de 45 minutos, revelador de um bom desempenho do serviço de urgência, local onde estes doentes são tratados Tabela III.3.1.

**Tabela III.3.1.** Algumas características associadas à terapêutica fibrinolítica em doentes com EAMCST

	EAMCST N (%)	Tempo Dor-admissão hospitalar (mins) Mediana (P25/P75)	Tempo porta-agulha (mins) Mediana (P25/P75)	Tempo Idade(anos) Mediana (P25/P75)	Valor de p	Género M/F (%M/%F)	Valor de p
Com fibrinólise	254 (64,5%)	132 (78 / 236)	47 (28 / 98)	62 (51 / 72)	<0,001	198 / 56 (78,0% / 22,0%)	<0,197
Sem fibrinólise	140 (35,5%)	557 (177 / 1311)	NA	70 (59 / 78)		101 / 39 (72,0% / 28,0%)	

NA - não se aplica

Recordemos que em 2004 a taxa de reperfusão global em Portugal era de 60,5%<sup>[15]</sup> e em 2009 era de 63%, com um tempo porta-agulha de 60 minutos<sup>[22]</sup>.

As características demográficas desta população não surpreendem, registando-se uma idade média mais baixa, em cerca de 8 anos, no grupo tratado com fibrinolíticos, o que se espera tendo em conta que nos grupos etários mais avançados estão as principais contra-indicações para esta terapêutica. Nos doentes tratados com fibrinólise, a percentagem de mulheres é ligeiramente mais baixa do que no grupo de doentes não tratados (22% versus 28%). Apesar de não haver significado do ponto de vista estatístico, seguramente porque a série é pequena, é generalizado o reconhecimento de uma menor agressividade terapêutica no género feminino, independentemente do parâmetro que se está a analisar (fibrinólise, angioplastia, antitrombóticos, prevenção secundária, etc)<sup>[44]</sup>.

No capítulo III.7. analisaremos mais em pormenor os doentes com EAMCST, bem como a terapêutica fibrinolítica.

#### III.3.2. Terapêutica farmacológica para além da fibrinólise

Alguns fármacos são determinantes do desfecho final no tratamento dos doentes com SCA. Sendo uma doença cuja fisiopatologia encerra uma forte componente trombótica, os agentes antitrombóticos são essenciais, quer no contexto de uma terapêutica de reperfusão, quer no contexto de não reperfusão.

Para além do fenómeno trombótico outros processos há envolvidos que condicionam a evolução clínica. Em primeiro lugar a inflamação, cujo papel na génese da instabilidade da placa aterosclerótica está estabelecido; a isquemia, consequência direta do desequilíbrio no fluxo coronário; finalmente o processo de remodelagem ventricular após necrose, consequência direta do volume de massa ventricular perdida. Vários agentes e grupos farmacológicos são usados procurando interferir direta ou indiretamente sobre aqueles mecanismos e a sua correta utilização faz parte das normas de qualidade no tratamento destes doentes.

Antiplaquetares (inibidores da COX-1, inibidores P2Y<sub>12</sub> e inibidores dos recetores das glicoproteínas IIb/IIIa); antitrombóticos (heparinas nas suas várias formas e mais recentemente a bivalirudina); bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos; nitratos (nas suas várias formas de administração); estatinas; IECAs; todos têm ocupado um lugar de relevo na prática clínica e o seu papel tem sido demonstrado em inúmeros ensaios clínicos.

A utilização destes vários grupos farmacológicos encontra-se discriminada na Tabela III.3.2.

**Tabela III.3.2.** Utilização dos vários grupos farmacológicos na fase aguda e sua distribuição por tipo de SCA. Na parte inferior da tabela apresenta-se a variação anual na utilização de clopidogrel e dos bloqueadores das glicoproteínas GP IIb/IIIa

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMCST N=404	Valor p
Aspirina	942 (98,2%)	158 (95,8%)	387 (98,5%)	397 (99,0%)	0,026
Clopidogrel	607 (63,4%)	99 (60,4%)	223 (57,0%)	285 (70,9%)	<0,001
Bloq. recetores GP IIb/IIIa	231 (24,1%)	46 (27,9%)	44 (11,2%)	141 (35,1%)	<0,001
Heparina não fracionada	59 (6,1%)	8 (4,8%)	39 (9,9%)	12 (3,0%)	<0,001
HBPM	927 (96,7%)	161 (97,6%)	375 (95,9%)	391 (97,0%)	0,528
Bloq recetores β-adrenérgicos	792 (82,3%)	136 (82,4%)	319 (81,2%)	337 (83,4%)	0,708
IECAs	624 (64,9%)	94 (57,0%)	272 (69,2%)	258 (64,0%)	0,019
Derivados nitrados	873 (90,8%)	154 (93,3%)	346 (88,3%)	373 (92,3%)	0,066
Estatinas	777 (80,9%)	136 (82,4%)	308 (78,4%)	333 (82,8%)	0,240
Antagonistas Ca <sup>++</sup>	101 (10,5%)	34 (20,6%)	22 (5,6%)	45 (11,1%)	<0,001
<b>Variação anual</b>	<b>2002 - 2003</b>	<b>2004 - 2005</b>	<b>2006-2007</b>	<b>2008</b>	
Clopidogrel sim	89 (24,4%)	199 (75,7%)	210 (98,6%)	97 (100%)	
Clopidogrel não	276 (75,6%)	64 (24,3%)	3 (1,4%)	0	<0,001 (*)
Bloq. recetores GP IIb/IIIa sim	141 (38,5%)	57 (21,6%)	26 (12,2%)	5 (51%)	
Bloq. recetores GP IIb/IIIa não	225 (61,5%)	207 (78,4%)	187 (87,8%)	93 (94,9%)	

(\*) Valor p do teste de Qui quadrado para o trend

A terapêutica antitrombótica na doença coronária aguda é, desde há mais de duas décadas, dominada pelos antiplaquetares, com a aspirina ocupando o lugar de droga-padrão. Os anti-trombinicos, ou anticoagulantes, nos anos mais remotos estavam confinados à heparina não fracionada, mas nos anos mais recentes este grupo alargou-se às heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e mais ainda recentemente ao fondaparinux. Este último, não estando disponível no hospital, não figura na nossa série. Ainda mais recentemente surgiram no armamentário terapêutico os inibidores diretos da trombina, representados pela bivalirudina, também não incluído na presente série, indisponível na época.

### Antiplaquetares orais (Aspirina / Clopidogrel)

A aspirina foi usada em 98,2% dos doentes, com uma taxa de utilização um pouco mais baixa nos doentes com angina instável, destacando-se uma utilização de 99,0% nos doentes com EAMCST. Já o clopidogrel, hoje recomendado para todos os doentes com SCA nas suas várias formas de apresentação, surge nesta série apenas em 63,4% dos casos, sendo a utilização mais elevada, de 70,9%, nos doentes com EAMSST, refletindo os resultados dos estudos CURE<sup>[45]</sup> e as *guidelines* europeias de então. Como seria de esperar a evolução anual mostra uma utilização crescente deste fármaco (Tabela III.3.2.).

### Antiplaquetares parentéricos (Bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa)

Com um comportamento inverso surgem os bloqueadores dos recetores das glicoproteínas (GP) IIb/IIIa, com uma utilização mais reduzida nos anos mais recentes, uma vez mais refletindo o estado da arte (Tabela III.3.2.). A utilização crescente de clopidogrel faz-se acompanhar de uma utilização decrescente de bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa. Cerca de um quarto da população global foi tratada com estes fármacos, sendo o valor mais baixo atingido nos doentes com EAMCST (11,2%). Neste contexto os bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa foram utilizados provavelmente apenas no contexto de intervenção coronária, já que estes fármacos nunca tiveram indicação nesta população. O valor mais elevado foi atingido nos doentes com EAMSST (35,1%), área em que estes agentes foram mais usados e com extensa investigação desenvolvida. Esta utilização compreende-se melhor em hospitais sem facilidades para procedimentos de intervenção, numa estratégia de “arrefecimento” do processo trombótico, estratégia esta por nós também adotada.

### Antitrombóticos

Os agentes antitrombinicos são dominados pelas HBPM (96,7% dos casos), no caso da presente série representadas apenas pela enoxaparina, único agente em uso no Hospital de Santo André, em doentes com SCA (Tabela III.3.2.).

Um número reduzido de doentes foi tratado com heparina não-fracionada (HNF) (6,1% na população global), com valor mais elevado nos doentes com EAMCST (11,2%) refletindo uma prática comum nos doentes sujeitos a fibrinólise, especialmente antes dos estudos que demonstraram o benefício da enoxaparina também neste contexto<sup>[46]</sup>.

### Bloqueadores dos recetores $\beta$ -adrenérgicos

Para além dos agentes antitrombóticos os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos ocupam lugar de relevo, sendo o grupo farmacológico com a mais longa história de investigação e bons resultados demonstrados, no tratamento do enfarte agudo do miocárdio. Nesta série 82,3% dos doentes foram tratados com estes agentes, com uma oscilação muita pequena nas três populações, cifra reveladora da importância que o centro lhes atribui (Tabela III.3.2.).

### Inibidores do Enzima de Conversão da Angiotensina

Pelo contrário, os IECAs ocupam um lugar aparentemente abaixo do que seria desejável tendo em conta os benefícios demonstrados em estudos clínicos há muito realizados<sup>[47,48]</sup>: apenas cerca de dois terços da nossa população foi tratada com IECAs (Tabela III.3.2.), refletindo uma clara opção do centro pelos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, já que a combinação dos IECAs com bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos nem sempre é possível, sendo a hipotensão arterial a razão mais comum.

O valor mais baixo de utilização de IECAs encontra-se nos doentes com AI (57,0%), por definição uma população de mais baixo risco e por essa razão a agressividade terapêutica tem menor cabimento.

Uma nota ainda para a ausência dos ARAlI no quadro da terapêutica instituída, já que não estão ao dispor no hospital e as evidências, no âmbito das SCAs, é escassa sendo o seu uso pontual.

### Derivados nitrados

Os derivados nitrados têm vindo a ocupar um papel cada vez menos importante no tratamento destes doentes. Contudo, a sua utilização, nas primeiras horas de enfarte para ajuda no controlo da dor e nos demais doentes com sinais de disfunção ventricular, leva a que estes agentes, apesar de não terem impacto sobre o prognóstico, sejam muito utilizados. Na presente série, foram administrados a 90,8% dos doentes, sendo o valor mais baixo nos doentes com EAMCST (88,3%) e mais elevado nos doentes com angina instável e EAMSST (93,3% e 92,3% respetivamente), situações em que o fenómeno isquémico é habitualmente mais prolongado (Tabela III.3.2.).

### Estatinas

De introdução mais recente no armamentário terapêutico das SCAs, as estatinas rapidamente ocuparam um papel de grande importância graças às múltiplas evidências científicas reveladoras de um inequívoco benefício no prognóstico a curto, médio e longo prazo. Na presente série ocuparam uma taxa de 80,9%, sendo a percentagem muito semelhante nos três grupos (82,4% na angina instável, 78,4% no EAMCST e 82,8% no EAMSST) (Tabela III.3.2.).

### Antagonistas dos canais de $Ca^{++}$

Hoje, sem lugar no tratamento dos doentes com SCA, estes fármacos foram usados em apenas 10,5% dos doentes, com valor mais elevado na angina instável (20,6%) e mais baixo no EAMCST (5,6%) (Tabela III.3.2.). A sua utilização nos doentes com AI é justificada em alguns casos de maior refratoriedade terapêutica e em algumas situações em que os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, por alguma razão, não puderam ser usados e o diltiazem ainda tinha algum lugar.

### III.3.3. Revascularização miocárdica

A revascularização miocárdica, por forma a otimizar o fluxo coronária às áreas em risco isquémico, é um passo essencial no tratamento dos doentes com SCA. À medida que os estudos clínicos foram clarificando o seu papel e as recomendações assim determinaram, a revascularização miocárdica começou por estar indicada de forma seletiva e preferencialmente após

“arrefecimento” do quadro clínico, para mais recentemente ter uma indicação mais generalizada e cada vez mais precoce. Uma vez mais a interpretação dos dados tem de ter em conta as características do centro, sem sala de hemodinâmica, obrigando a uma seleção dos doentes com base em critérios estabelecidos pelo próprio centro e aplicados caso a caso pelo clínico responsável.

A revascularização miocárdica realizada na fase hospitalar, que por definição na nossa série engloba também os procedimentos planeados e realizados na semana imediatamente a seguir, foi usada em 37,3% dos doentes, em proporção não muito diferentes nos três quadros clínicos considerados. O valor mais baixo verificou-se nos doentes com AI (34,5%) e um pouco mais elevado, cerca de 38,0%, nos doentes com enfarte agudo do miocárdio, com ou sem supradesnivelamento de ST (Tabela III.3.3.).

**Tabela III.3.3 Utilização das técnicas de revascularização miocárdica e sua discriminação por tipo de SCA**

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMSSST N=404	Valor p
Com revascularização	364 (37,3%)	57 (34,5%)	153 (38,8%)	154 (38,1%)	0,625
Revascularização com stent	188 (60,6%)	27 (54,0%)	82 (61,2%)	79 (62,7%)	0,559
Stent DES (nº/doente)	131 (42,3%)	20 (40,0%)	59 (44,0%)	52 (41,3%)	0,849
Stent Não DES (nº/doente)	72 (23,2%)	9 (18,0%)	30 (22,4%)	33 (26,2%)	0,487

A estratégia invasiva, a qual pressupõe a referenciação para estudo angiográfico, seguido ou não de revascularização, foi subindo ao longo dos anos, variando entre os 44,4%, valor alcançado nos anos 2002 e 2003 e os 60,2% em 2008, uma tendência para o seu emprego crescente estatisticamente significativa (Tabela III.3.4.).

**Tabela III.3.4. Aplicação de uma estratégia invasiva ao longo do tempo**

	2002 - 2003	2004 - 2005	2006 - 2007	2008	Valor p
Angiografia sim	163 (44,4%)	138 (51,9%)	128 (60,1%)	59 (60,2%)	<0,001 (*)
Angiografia não	204 (55,6%)	128 (48,1%)	85 (39,9%)	39 (39,8%)	

(\*) Valor p do teste de Qui quadrado para a tendência <0,001

Um dado igualmente importante que reflete o aproveitamento da estratégia invasiva é a taxa total de doentes revascularizados, bem como o seu valor relativo, em função do total de doentes submetidos a angiografia (Tabela III.3.5.). Deve-se assinalar que a taxa de doentes revascularizados subiu ao longo dos tempos, refletindo o estado da arte. Nos anos 2002-2003 a taxa de revascularização em função do número de angiografias, era de apenas 30,2%, valor este que foi subindo ao longo dos anos, para atingir 48,0% em 2008.

**Tabela III.3.5. Variação anual da utilização de uma estratégia invasiva, analisando a percentagem de doentes submetidos a revascularização, bem como a taxa de utilização em função do total de doentes angiografados**

	2002 - 2003	2004 - 2005	2006 - 2007	2008	Valor p
Revascularizados	111 (30,2%)	103 (38,7%)	95 (44,6%)	47 (48,0%)	0,001 (*)
Não revascularizados	256 (69,8%)	163 (61,3%)	111 (55,4%)	51 (52,0%)	
Taxa de Revascularização <sup>(**)</sup>	111/163 (68,1%)	103/138 (74,6%)	95/128 (74,2%)	47/59 (79,7%)	0,01 (*)

(\*) Valor p do teste de Qui quadrado para o trend (\*\*) percentagem de revascularização em função do número de angiografias

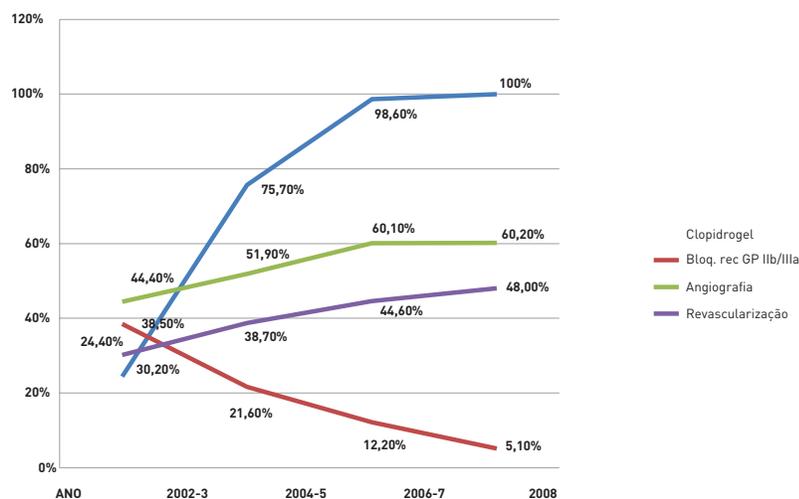
Ao olharmos para os resultados importa realçar dois aspetos. Apesar de uma abordagem conservadora, baseada nas características e facilidades locais, a taxa de doentes submetidos a procedimentos invasivos foi aumentando ao longo do tempo, refletindo o estado da arte e a evolução nas recomendações. Por outro lado, o aproveitamento dessa estratégia também foi aumentando ao longo do tempo, já que a taxa doentes revascularizados / doentes angiografados foi aumentando. A explicação para este resultado deve ser feita de forma prudente. Uma explicação plausível reside na qualidade das técnicas de cardiologia de intervenção, as quais são cada vez mais efetivas e permitem um tratamento adequado num número cada vez maior de doentes. Não devemos no entanto ignorar que este resultado pode esconder uma seleção mais rigorosa dos doentes, em que só os mais graves têm acesso a uma estratégia mais agressiva.

### III.3.4. Análise global

Ao longo dos vários anos em que o registo se desenrolou foi evidente uma progressiva mudança de abordagem centrada fundamentalmente em dois aspetos. Por um lado a marcada redução da utilização dos bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa, compensada pela utilização crescente de clopidogrel. Por outro lado um aumento progressivo e gradual da utilização de uma estratégia invasiva, mas ainda longe de alcançar uma cifra de acordo com as recomendações, as quais apontam para o uso de uma estratégia invasiva para a maioria dos doentes.

Até que ponto uma estratégia deste tipo, centrada na realidade local, mais conservadora, muito seletiva na referenciação para angiografia, pode resultar em benefício dos doentes tratados, é a resposta que procuraremos dar ao longo das páginas desta dissertação. A Figura III.3.1. resume graficamente a evolução de algumas terapêuticas dos nossos doentes ao longo dos anos.

**Figura III.3.1.** Variação anual de algumas intervenções terapêuticas farmacológicas (antiplaquetares) e não farmacológicas (angiografia e revascularização miocárdica).



### III.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS APÓS ALTA

A informação detalhada do seguimento de doentes após SCA é fundamental para estudar as implicações clínicas e avaliar o impacto das intervenções realizadas em fase aguda. Por outro lado, a avaliação da qualidade do ato médico só é possível de realizar conhecendo com rigor o resultado desse mesmo ato, não só no período imediato, mas também a mais longo prazo.

Na presente série, constituída por 1046 doentes, foi possível recolher informação de seguimento, durante o primeiro ano, em 963 doentes, número este que serve de base a todas as análises de sobrevivência que ao longo da investigação vão ser produzidas (Tabela III.4.1.).

**Tabela III.4.1** Ocorrência de novos eventos durante o período de seguimento após a alta hospitalar

	População global N=963	AI N=165	EAMCST N=394	EAMCST N=404
<b>Duração média de seguimento (dias)</b>	172	191	166	171
Mediana	131	145	124	131
P 25 / P 75	95 / 243	105/300	94/215	93/256
<b>Eventos ocorridos</b>				
Morte	43 (4,5%)	1 (0,6%)	13 (3,3%)	29 (7,2%)
Enfarte miocárdio	27 (2,9%)	6 (3,8%)	11 (2,8%)	10 (2,6%)
Revascularização	72 (7,7%)	14 (8,9%)	30 (7,8%)	28 (7,2%)
AVC	20 (2,1%)	1 (0,6%)	10 (2,6%)	9 (2,3%)

O seguimento médio foi de 172 dias, sendo esse valor de 243 dias em 75,0% dos doentes. A duração média de seguimento não é muito diferente nas três formas de SCA, oscilando entre os 166 dias nos doentes com EAMCST e 191 dias nos doentes com AI.

A taxa global da mortalidade neste período foi de 4,5% e a taxa de ocorrência do desfecho composto clássico, empregue em todos os estudos de doença aterotrombótica (morte + enfarte miocárdio + AVC ) foi de 8,4%.

As características e os objetivos deste estudo levaram a que a revascularização miocárdica após alta (incluindo, por definição, a revascularização planeada e realizada na primeira semana) tenha sido considerada como um evento adverso não desejado e, como tal, incluída nos desfechos principais. A revascularização após alta foi realizada em 72 doentes (7,7%).

Para a quantificação do quadruplo desfecho (morte, enfarte do miocárdio, AVC, revascularização miocárdica) foi apenas considerado o primeiro evento, sendo sempre considerada a morte quando esta está presente. Assim, este desfecho composto ocorreu em 13,5% dos doentes. A análise em detalhe deste desfecho composto será feita no capítulo III.13.

Como já se referiu a taxa de mortalidade global foi de 4,5%, não se afastando daquilo que é esperado, se tivermos em conta que a mortalidade intra-hospitalar foi excluída. Os estudos clínicos contemporâneos e os registos que abrangem populações globais com SCA mostram taxas de mortalidade semelhantes, sendo o registo GRACE o melhor comparador. Com caracte-

terísticas globais semelhantes ao nosso estudo, também englobando os vários tipos de SCA, aquele registo multinacional apresenta uma mortalidade de 4,9% entre a alta hospitalar e os seis meses<sup>[49]</sup>.

As características clínicas dos doentes falecidos e uma análise comparada com os sobreviventes é desenvolvida no capítulo IV.10.

### III.4.1 Terapêutica para ambulatório

A eficácia de alguns grupos de fármacos em fase aguda prolonga-se no tempo e a mesma terapêutica deve ser mantida a fim de preservar os seus efeitos a médio e longo prazo. À exceção dos antitrombóticos que são usados apenas durante a fase aguda, os restantes fármacos e em particular aqueles que têm reconhecido impacto prognóstico, devem ser mantidos e a adesão dos doentes devidamente acompanhada. A interrupção prematura de estatinas<sup>[50,51]</sup>, ou de antiplaquetares<sup>[52,53]</sup> tem um elevado custo clínico que se deve evitar. Também neste domínio estão em causa padrões de qualidade que importa monitorizar e assegurar.

À exceção das estatinas todos os fármacos apresentam taxas de utilização mais baixa no momento da alta hospitalar do que durante a fase aguda (Tabela III.4.2., Figura III.4.1). Nos primeiros dias os fármacos são usados por protocolo e a evolução clínica do doente revela os problemas que as combinações terapêuticas implicam e os efeitos secundários que surgem. A bradicardia, a hipotensão, as hemorragias, condicionam a escolha dos fármacos no momento da alta e como tal não surpreende que as taxas de prescrição sejam inferiores.

**Tabela III.4.2. Prescrição dos vários fármacos no momento da alta hospitalar**

	População global	AI	EAMCST	EAMSST	Valor p
Aspirina (n=917)	850/917 [92,7%]	143/158 [90,5%]	143/158 [90,5%]	355/385 [92,2%]	0,306
Clopidogrel (n=903)	532/903 [58,9%]	87/156 [55,8%]	87/156 [55,8%]	236/376 [62,8%]	0,258
Ticlopidina (n=903)	27/903 [3,0%]	6/156 [3,8%]	6/156 [3,8%]	8/376 [2,1%]	0,258
Bloq β-adrenérgicos (n=921)	728/921 [79,0%]	123/158 [77,8%]	123/158 [77,8%]	312/388 [80,4%]	0,683
IECAs (n=920)	523/920 [56,8%]	78/158 [49,4%]	78/158 [49,4%]	218/388 [56,2%]	0,052
Derivados nitrados (n=916)	361/916 [39,4%]	89/158 [56,3%]	89/158 [56,3%]	190/385 [49,4%]	<0,001
Estatinas (n=919)	783/919 [85,2%]	137/158 [86,7%]	137/158 [86,7%]	329/386 [85,2%]	0,811
Antagonistas Ca <sup>++</sup> (n=919)	105/919 [11,4%]	34/158 [21,5%]	34/158 [21,5%]	49/387 [12,7%]	<0,001

Nota explicativa: o valor de "n" varia entre os diferentes fármacos, já que em alguns registos individuais a informação é omissa

### Antiplaquetares

Tiveram alta com aspirina 92,7% dos doentes, sendo as percentagens semelhantes nas três formas de apresentação. O clopidogrel, da mesma forma que em fase aguda, tem uma utilização mais alta nos doentes com EAMSST (62,8%) e mais reduzida nos doentes com EAMCST (56,3%) e angina instável (55,8%), diferenças estas sem significado estatístico. Nesta tabela surge a ticlopidina, nos primeiros anos deste registo ainda utilizada, devido a dificuldades na introdução de clopidogrel. A taxa de doentes sob ticlopidina é residual, à volta de 3,0% (Tabela III.4.2.).

A utilização mais elevada nos doentes com EAMSST tem uma explicação clara baseada nos resultados do estudo CURE<sup>[45,54]</sup>, tendo a utilização no EAMCST surgido mais tarde, só após o estudo CLARITY<sup>[55]</sup>.

O uso de clopidogrel foi crescente ao longo dos anos, acompanhando de forma paralela a utilização deste fármaco em fase aguda (Tabela III.4.3.).

**Tabela III.4.3. Utilização de clopidogrel na alta hospitalar. Variação ao longo do tempo**

Ano	2002 - 2003	2004 - 2005	2006 - 2007	2008	Valor p
Clopidogrel	83 [23,4%]	173 [70,0%]	177 [92,2%]	88 [93,6%]	<0,001 (*)

(\*) Valor p do teste de Qui quadrado para a tendência

### Bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos

Os Bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos surgem em 79,0% dos doentes, com valores semelhantes nas três apresentações das SCA (77,8% na angina instável; 78,1% no EAMCST e 80,4% no EAMSST) (Tabela III.4.2.). Apesar do benefício destes fármacos ter sido revisitado e de alguma forma questionado na era da reperfusão<sup>[56]</sup>, o seu papel no controle e prevenção do fenómeno isquémico é inquestionável, tendo sido revalorizado de forma importante no contexto da disfunção ventricular<sup>[57]</sup>.

### Inibidores do enzima de conversão da angiotensina

Os IECAs, com uma utilização aparentemente baixa na fase aguda, tem na prescrição na alta hospitalar um valor ainda mais reduzido (56,8% versus 64,9%), sendo o valor mais alto nos doentes com EAMCST (60,7%), mais reduzido na angina instável (49,4%), e intermédio no EAMSST (56,2%), diferenças estas com significado estatístico marginal (Tabela III.4.2.). A interpretação destes valores, à semelhança do que se passa na fase aguda, tem de ser enquadrada e analisada em conjunto com os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos, bastante elevado nesta série de doentes. É uma opção que se aceita, apesar de, à luz das recomendações, poder surgir como um défice na sua aplicação.

### Estatinas

As estatinas estão presentes em 85,2% dos doentes (80,9% em fase aguda), com valores semelhantes nas três formas de apresentação (86,7%, 84,5%, 85,2% respetivamente nas angina instável, EAMCST e EAMSST) (Tabela III.4.2.). O incremento no uso de estatinas, da fase aguda para a alta, tem uma explicação fácil, relacionada com a forma evolutiva do nosso conhecimento neste domínio. Inicialmente, as recomendações não apontavam para a sua introdução precoce, sendo aceitável a sua prescrição apenas na alta hospitalar. O clássico estudo PROVE-IT teve aqui um papel importante já que os benefícios da estatina estava presente a longo prazo, mas com início da terapêutica só pelo décimo dia de evolução<sup>[58]</sup>.

### Derivados nitrados e antagonistas dos canais Ca<sup>++</sup>

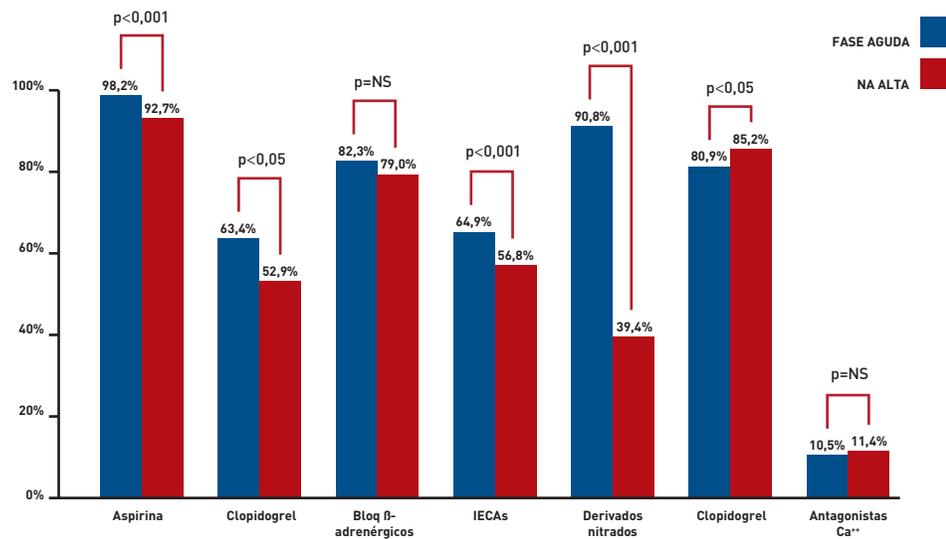
Estes agentes, sem qualquer impacto positivo no prognóstico e com indicações pontuais, foram utilizados em 39,4% (derivados nitrados) e 11,4% (antagonistas dos canais Ca<sup>++</sup>) dos doentes (Tabela III.4.2.). A reduzida percentagem de utilização de derivados nitrados traduz a

reconhecida falta de eficácia destes agentes fora da fase aguda, apenas utilizados nas formas sintomáticas da doença coronária.

Os antagonistas dos canais  $Ca^{++}$  nunca tiveram papel relevante no tratamento da doença coronária aguda, apenas contribuindo para controlar sintomas, em especial em doentes inadequados para tratamento com bloqueadores adrenérgicos. Assim se entende que os doentes com maior utilização destes agentes sejam os doentes com AI.

Na Figura III.4.1. ilustram-se as diferenças na utilização do vários fármacos entre a fase hospitalar e a sua prescrição no momento da alta, sendo de sublinhar a menor percentagem de doentes que saem para o ambulatório sob aspirina (-5,5%), clopidogrel (-10,5%), IECAs (-8,1%) e derivados nitrados (-51,4%). No que respeita aos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio não há diferenças relevantes, sendo ainda de assinalar a maior percentagem de doentes com estatinas (+ 4,3%).

**Figura III.4.1. Utilização dos diferentes fármacos em fase aguda e sua prescrição na alta hospitalar**



### III.5. POPULAÇÕES ESPECIAIS

A experiência e a informação científica têm vindo a identificar populações de risco particularmente elevado quando vivenciam situações de SCA. Entre estas populações os doentes diabéticos, os mais idosos, independentemente da clássica discussão sobre como definir idoso e finalmente as doentes do género feminino, enquadram-se naquele conceito. Qualquer uma destas três condições associa-se sempre a um risco mais elevado, incluindo mortalidade mais elevada. Os estudos e os registos clínicos têm também revelado uma situação paradoxal para a qual não há explicações claras: apesar de um risco mais elevado, estas populações são habitualmente sujeitas a menor agressividade terapêutica, traduzindo uma situação de aparente passividade.

As explicações genéricas podem ser resumidas do seguinte modo:

- os doentes diabéticos têm uma anatomia mais complexa e os resultados da revascularização são menos positivos, aspetos que de algum modo desincentivam a referência para intervenção coronária;
- os idosos estão sujeitos a um risco maior de iatrogenias, entre as quais as complicações vasculares e as hemorragias são as mais temíveis. Deste modo a menor agressividade terapêutica tem como objetivo poupar os riscos e as complicações;
- as mulheres acompanham-se de alguns problemas relacionados com o diagnóstico. A dor torácica nem sempre se associa a doença cardíaca isquémica e a taxa de doentes sem doença coronária é muito mais elevada. Deste modo a subvalorização do diagnóstico parece condicionar as atitudes e as decisões clínicas.

Com este quadro de fundo uma análise detalhada destas populações é essencial, procurando verificar o seu nível de risco e até que ponto o paradoxo, na presente série, está ou não presente.

#### III.5.1. Doentes diabéticos

Os doentes diabéticos constituem uma população especial no contexto das SCAs, tendo, habitualmente, um prognóstico agravado, condicionado por características clínicas próprias. Uma anatomia coronária mais complexa, com vasos mais finos e doença mais difusa e um estado pró-trombótico mais intenso, são características, que por si só, contribuem para esse pior prognóstico. A literatura está cheia de publicações que o provam<sup>[59,60,61,62]</sup>.

Na presente série, 252 doentes (26,2%) foram classificados como diabéticos, apresentando-se na Tabela III.5.1. as suas características principais, bem como os aspetos que revelam a forma como são tratados e se distinguem dos doentes não diabéticos.

Os dados apresentados ilustram aquilo que seria de esperar numa população de doentes diabéticos admitidos por SCA e que de uma forma sucinta se pode caracterizar do seguinte modo:

- idade mais elevada (69±10 versus 64±13; p<0,001) e de doentes do género feminino ligeiramente maior, com diferença no limiar da significância (32,5% versus 23,8%; p = 0,06);

- atraso pré hospitalar mais elevado (mediana 277 versus 192 minutos;  $p = 0,003$ );
- menos doentes tratados com terapêutica fibrinolítica (59,5% versus 65,7%;  $p = 0,001$ );
- função ventricular esquerda mais deteriorada, definida pela classe de KK na admissão (KK > 1 presente em 20,2% versus 12,4%;  $p=0,002$ ), ou pelos métodos complementares (má função ventricular em 10,0% versus 4,8%;  $p=0,002$ );
- *score* de GRACE de alto risco mais frequente (81,7% versus 66,9%;  $p<0,001$ ) e de valor médio mais elevado (169±32 versus 161±36;  $p<0,002$ );
- a avaliação angiográfica da árvore coronária foi menos vezes realizada (44,0% versus 54,7%;  $p=0,005$ );
- nos doentes que realizaram coronariografia a presença de doença multivasos é muito mais frequente (62,2% versus 37,8%;  $p=0,028$ ).

Ressalvado o facto de os dados não terem sido ajustados para qualquer característica basal, são evidentes as diferenças que marcam os doentes diabéticos, quer no plano do risco, quer no plano da terapêutica, dados que não se afastam do consenso que hoje temos em relação a esta população.

**Tabela III.5.1. Populações especiais. Características em doentes diabéticos**

	População global N=963	Não diabéticos N=711	Diabéticos N=252	Valor p
Idade	66±12	64±13	69±10	<0,001
Género feminino	251 (26,1%)	169 (23,8%)	82 (32,5%)	0,006
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5±4,3	27,2±4,0	28,3±4,9	0,011
TFG (ml/min)	81,5±27,4	82,7±26,9	78,2±22,5	0,036
Tempo pré-hospital mediana (minutos)	208	192	277	0,003
HTA	538 (55,9%)	371 (51,2%)	167 (66,3%)	<0,001
EAM prévio	155 (16,1%)	53 (21,0%)	102 (14,3%)	0,013
IECAs prévio	225 (23,4%)	152 (21,4%)	73 (29,0%)	0,014
Classe KK > 1	139 (14,4%)	88 (12,4%)	51 (20,2%)	0,002
Fibrinólise	254 (64,5%)	207 (65,7%)	47 (59,5%)	0,001
Coronariografia	500 (51,9%)	389 (54,7%)	111 (44,0%)	0,005
Doença multivasos	216 (43,2%)	147 (37,8%)	69 (62,2%)	0,028
Revascularização	364 (37,8%)	279 (39,2%)	85 (33,7%)	0,121
IECAs na fase aguda	624 (64,9%)	429 (60,4%)	195 (77,7%)	<0,001
Má função VE ( nos doentes avaliados)	54 (6,2%)	31 (4,8%)	23 (10,0%)	0,02
IECAs na alta	523 (56,8%)	355 (52,4%)	168 (69,1%)	<0,001
Score GRACE (alto risco)	682 (70,8%)	476 (66,9%)	206 (81,7%)	<0,001
Score GRACE (média)	163±35	161±36	169±32	0,002

### III.5.2. Doentes idosos

A idade é um fator que condiciona sempre um agravamento do prognóstico em doentes com doença coronária aguda e a confirmar esta ideia está o facto de a idade fazer parte dos *scores* de avaliação de risco.

O maior número de co-morbilidades, maior fragilidade física, alterações na farmacocinética e farmacodinâmica, são razões que justificam que esta população mereça cuidados e atenções especiais, não só porque estão sujeitas a maior risco, mas especialmente porque são mais vulneráveis aos efeitos indesejáveis dos fármacos.

Na presente série, 259 (27,3%) doentes têm idade igual ou superior a 75 anos, apresentando-se na Tabela III.5.2. as suas características principais, bem como os aspetos que revelam a forma como são tratados e se distinguem dos doentes não idosos, com idade inferior a 75 anos.

Da leitura dos números, é evidente o elevado risco desta população, materializado esse risco através do *score* de GRACE (98,8% dos idosos são classificados como de alto risco) e pelo facto de um quarto dos doentes serem admitidos em classe de KK superior a 1. O valor médio do *score* GRACE é mais elevado em 40 pontos percentuais nos doentes mais idosos (192±29 versus 152±30;  $p<0,001$ ).

Também penalizando esta população, encontramos uma função renal mais deteriorada, com valor médio de TGF de 66,6±26,0 ml/min, muito inferior ao valor médio encontrado na população mais jovem (87,2±26,5).

**Tabela III.5.2. Populações especiais. Características em função do grupo etário**

	População global N=949	Idade < 75 anos N=690	Idade ≥ 75 anos N=259	Valor p
Idade	66±12	60±0	89±4	<0,001
Género feminino	246 (26,9%)	127 (18,4%)	119 (45,9%)	<0,001
TFG (ml/min)	81,5±27,4	87,2±26,5	66,6±26,0	<0,001
Tempo pré-hospital mediana (minutos)	208	191	307	0,003
Classe KK > 1	138 (14,5%)	69 (10,0%)	69 (26,6%)	<0,001
Fibrinólise	254 (64,5%)	203 (69,8%)	49 (50,0%)	0,001
Coronariografia	493 (51,9%)	408 (59,1%)	85 (32,8%)	<0,001
Doença multivasos	212 (44,6%)	164 (40,2%)	48 (56,5%)	0,072
Revascularização	357 (37,6%)	294 (42,6%)	63 (24,3%)	<0,001
IECAs na fase aguda	617 (65,0%)	435 (63,2%)	182 (70,3%)	0,043
Bloq. β-adrenérgicos na fase aguda	780 (82,3%)	599 (86,9%)	181 (69,9%)	<0,001
Estatina na fase aguda	765 (80,9%)	595 (86,6%)	170 (65,6%)	<0,001
IECAs na alta	517 (57,1%)	355 (52,4%)	168 (69,1%)	0,018
Estatina na alta	771 (85,2%)	594 (90,8%)	177 (70,5%)	<0,001
Má função VE ( nos doentes avaliados)	53 (6,1%)	23 (3,7%)	30 (12,9%)	<0,001
Score GRACE (alto risco)	669 (70,5%)	413 (59,9%)	256 (98,8%)	<0,001
Score GRACE (média)	163±35	152±30	192±9	<0,001

Também os doentes idosos, à semelhança dos doentes diabéticos, apresentam-se no hospital que os vai tratar com atraso muito elevado, cerca de cinco horas (mediana 300 minutos), contra as pouco mais de três horas dos doentes mais novos (mediana 191 minutos).

Nesta população salienta-se também uma situação paradoxal, caracterizada pelo fato de o nível de intervenção e agressividade terapêutica não acompanhar o nível de risco, designadamente:

- menos doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica (50,0% versus 69,8%;  $p=0,001$ );
- menos doentes submetidos a angiografia coronária (32,8% versus 59,1%;  $p<0,001$ )
- menos doentes revascularizados (42,6% versus 24,3%;  $p<0,001$ )

### III.5.3. Doentes do género feminino

Habitualmente sofrendo um SCA em idades mais avançadas, as mulheres, só por isso têm um risco mais elevado. Contudo, condições de natureza anatómica, em especial a particularidade de terem vasos mais finos, tornam as mulheres menos adequadas às técnicas de revascularização. Uma superfície corporal mais pequena aumenta a vulnerabilidade a alguns fármacos e da mesma forma que os idosos, estão expostas a risco hemorrágico mais elevado. É por tudo isto que algumas intervenções terapêuticas de eficácia indiscutível, continuam a ser matéria de debate e controvérsia quando aplicadas às mulheres. O melhor exemplo é a intervenção coronária percutânea, em especial no contexto de doença coronária aguda.

Na presente série as mulheres são 251 representando 26,1% da população total.

Na Tabela III.5.3. resumem-se as características principais que distinguem os doentes em cada género.

Como seria de esperar esta população de doentes do género feminino apresenta um nível de risco superior quando comparado com o género masculino. Com uma idade cerca de dez anos mais elevada (72±9 versus 63±12 anos;  $p<0,001$ ), não surpreendem os outros fatores adicionais, em particular uma taxa de filtração glomerular mais baixa (69,2±24,9 versus 85,8±27,0 ml/min;  $p<0,001$ ) e um número mais elevado de doentes em classe KK > 1 na admissão (23,1 % versus 11,4%;  $p<0,001$ ).

Como nos doentes diabéticos e no idosos, o atraso pré-hospitalar é muito mais elevado (mediana 266 versus 196 minutos;  $p=0,011$ ), não influenciando todavia, neste caso, a taxa de doentes sujeitos a tratamento fibrinolítico, a qual é semelhante nos dois grupos. Contudo, a eficácia da utilização da fibrinólise é menor do que nos homens, como se constata pelo tempo porta-agulha, muito mais elevado nas mulheres (60 versus 42 minutos;  $p=0,020$ ).

**Tabela III.5.3. Populações especiais. Características em função do género**

	População global N=963	Género masculino N=712	Género feminino N=251	Valor p
Idade	66±12	63±12	72±9	<0,001
TFG (ml/min)	81,5±27,4	85,8±27,0	69,2±24,9	<0,001
Tempo pré-hospitalar mediana (minutos)	208	196	266	0,011
Classe KK > 1	139 (14,4%)	81 (11,4%)	58 (23,1%)	<0,001
Fibrinólise	254 (64,5%)	198 (66,2%)	56 (58,9%)	0,235
Tempo porta-agulha mediana (minutos)	47	42	60	0,020
Coronariografia	500 (51,9%)	399 (56,0%)	101 (40,2%)	<0,001
D. multivaso	216 (43,2%)	168 (40,2%)	48 (47,5%)	0,126
Revascularização	364 (37,8%)	303 (42,6%)	61 (24,3%)	<0,001
IECAs na fase aguda	624 (64,9%)	437 (61,5%)	187 (74,5%)	<0,001
Bloq. β-adrenérgicos na fase aguda	792 (82,3%)	594 (83,5%)	198 (78,9%)	0,096
Estatina na fase aguda	777 (80,9%)	602 (84,9%)	175 (69,7%)	<0,001
IECAs na alta	523 (56,8%)	362 (53,0%)	161 (67,9%)	<0,001
Estatina na alta	783 (85,2%)	609 (89,3%)	174 (73,4%)	<0,001
Má função VE (nos doentes avaliados)	54 (6,1%)	36 (5,5%)	18 (8,0%)	0,278
Score GRACE (alto risco)	682 (70,8%)	459 (64,5%)	223 (88,8%)	<0,001
Score GRACE (média)	163±35	158±33	178±36	<0,001

Do ponto de vista da seleção para angiografia e eventual revascularização, os dados revelam uma curiosidade que vale a pena assinalar. Há menos mulheres referenciadas para angiografia coronária (40,2% versus 56,0%;  $p<0,001$ ), mas a taxa de doença multivascular é semelhante. Apesar disto o número de doentes sujeitas a revascularização é menor (24,3% versus 42,6%;  $p<0,001$ ), provavelmente devido a uma anatomia coronária menos favorável, com lesões mais complexas e como tal menos favoráveis para procedimentos de revascularização.

Fica por explicar a razão para uma menor utilização de estatinas, quer na fase intra-hospitalar (69,7% versus 84,9%;  $p<0,001$ ) quer na alta (73,4% versus 89,3%;  $p<0,001$ )

### III.6. FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

O estado da função ventricular esquerda, avaliada de forma qualitativa em cada uma das três populações de SCA, foi detalhado no capítulo III.2.

O peso que o estado da função ventricular tem no prognóstico destes doentes e o facto de um número considerável de doentes não ter sido sujeito a qualquer tipo de avaliação objetiva, obriga a que olhemos de forma cuidada para as características dos doentes tendo em conta esta variável.

A análise foi realizada tendo os doentes sido classificados de acordo com o estado da função ventricular em quatro grupos:

- Grupo A** - avaliação não efetuada [n = 87 (9,0%)]
- Grupo B** - função conservada, traduzida de forma objetiva em fração de ejeção superior a 50% [n = 661 (68,6%)]
- Grupo C** - função intermédia, traduzida de forma objetiva em fração de ejeção entre 30% e 50% [n = 161 (16,7%)]
- Grupo D** - função má, traduzida de forma objetiva em fração de ejeção inferior a 30% [n = 54 (5,6%)]

**Tabela III.6.1.** Análise da população tendo em conta o estado da função ventricular esquerda. Grupo A: função não avaliada; Grupo B: função conservada (FE > 50%) ; Grupo C: função intermédia (FE ≥ 30% ≤ 50%); Grupo D: má função (FE < 30%)

	Grupo A N=87	Grupo B N=661	Grupo C N=161	Grupo D N=54	Valor p
Idade	67±13	64±12	68±11	74±10	<0,001
TFG (mil/min)	78,6±29,6	84,2±27,4	76,2±25,5	68,7±24,3	<0,001
Classe KK > 1	11 (12,6%)	56 (8,5%)	42 (26,1%)	30 (55,6%)	<0,001
Coronariografia	27 (31,0%)	387 (58,5%)	72 (44,7%)	14 (25,9%)	<0,001
Doença multivasos <sup>(*)</sup>	11 (40,7%)	160 (41,3%)	38 (52,8%)	7 (50,0%)	<0,03
Classe KK max. > 1	30 (35,5%)	122 (18,5%)	61 (37,9%)	41 (75,9%)	<0,001
Score GRACE alto risco	63 (72,4%)	433 (65,5%)	135 (83,9%)	51 (94,4%)	<0,001
Revascularização	21 (24,1%)	277 (41,9%)	56 (34,8%)	10 (18,5%)	<0,001

(\*) calculado em função do número de doentes submetidos a angiografia

Nota: no agrupamento dos doentes nesta tabela tiveram-se em conta os dados da angiografia ventricular e da ecocardiografia

A leitura dos dados apresentados na Tabela III.6.1. permitem extrair uma conclusão fundamental. Os doentes cuja função ventricular não foi determinada por métodos complementares apresentam características que os aproximam mais dos doentes com disfunção ventricular do que dos doentes com função ventricular conservada: quando se comparam os doentes nos quais a função ventricular não foi avaliada, com os doentes que se apresentam com função normal, a TFG é mais baixa [78,6±29,6 versus 84,2±27,4; p<0,001], são mais os doentes que

se apresentam em classe KK > 1 na admissão [12,6% versus 8,5%; p<0,001], assim como são mais os doentes que têm uma classe KK máxima > 1 [35,5% versus 18,5%; p<0,001].

Também neste domínio o paradoxo terapêutico está presente, já que apenas 31,0% dos doentes sem avaliação da função ventricular são submetidos a angiografia coronária, taxa que aproxima estes doentes mais dos doentes com disfunção ventricular grave do que dos doentes com função normal. No Grupo A apenas foram submetidos a angiografia 31,0% dos doentes, sendo esse valor de 58,5% no Grupo B, 44,7% no Grupo C e 25,9% no Grupo D. Contudo, a taxa de doença multivasos, considerando apenas os doentes submetidos a angiografia coronária é mais aproximada. O número de doentes revascularizados reflete o número de doentes submetidos a angiografia, sendo superior nos doentes com boa função VE e o mais baixo nos doentes com má função VE.

Em conclusão importa reter que os doentes cuja função ventricular não foi objetivada por métodos complementares constituem um grupo particular de risco que não pode ser menos-prezado, ficando claro que nenhum doente deve ficar com a função ventricular por avaliar.

A explicação para este fenómeno não é fácil, já que ele pode encerrar comportamentos e perspetivas várias. Um doente no qual a avaliação objetiva da função ventricular esquerda foi dispensada, pode ser um doente de alto risco clínico em quem a objetivação da função nada acrescenta à avaliação do risco. Pelo contrário, o oposto também pode estar presente e um doente ser subavaliado por se achar que o risco é baixo.

Os doentes do Grupo D representam um população de muito alto risco: quando comparados com os doentes com função normal, têm uma idade média superior em dez anos, TFG cerca de 20 ml/m mais baixa e cerca de 80% evoluíram em classe KK > 1.

### III.7. ENFARTE COM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST

O EAMCST representa uma situação particular no contexto das SCA, já que o potencial para uma terapêutica específica é elevado, todo ele centrado na tentativa de recanalização da artéria envolvida no enfarte, ocluída devido à presença de um trombo. O tempo é decisivo para uma terapêutica eficaz que, de acordo com as recomendações, se deve basear na desobstrução mecânica da artéria envolvida, ou, quando não disponível, através da administração de agentes trombolíticos.

Na impossibilidade de executar técnicas de intervenção coronária mecânica, a terapêutica trombolítica era a única exequível.

É frequentemente referido na literatura que os doentes submetidos a esta terapêutica são os menos graves, já que os doentes mais graves apresentam co-morbilidades várias, com risco hemorrágico superior que desaconselham o uso de agentes fibrinolíticos. Importa analisar o que se passa na presente série.

São 394 os casos de EAMCST sobre os quais há informação de qualidade, permitindo uma análise adequada. Neste grupo, 254 doentes receberam terapêutica fibrinolítica (64,5%). Como já referimos, não sendo ideal, este valor é superior à média nacional de então.

**Tabela III.7.1. Características clínicas basais dos doentes com EAMCST e sua análise em função da instituição de terapêutica fibrinolítica**

	Fibrinólise não realizada N=140	Fibrinólise realizada N=254	Valor p	População Global N=394
Género F	39 (27,9%)	56 (22,0%)	0,197	95 (24,1%)
Género M	101 (72,1%)	198 (78,0%)	<0,001	299 (75,9%)
Idade	68±12	62±13	0,778	64±13
Diabetes IT	5 (3,6%)	8 (3,1%)	0,317	13 (3,3%)
Diabetes NIT	27 (19,3%)	39 (15,4%)	0,202	66 (16,8%)
HTA	75 (53,6%)	119 (46,9%)	0,919	194 (49,2%)
Passado de EAM	9 (6,4%)	17 (6,7%)	0,829	26 (6,6%)
Passado de AVC/AIT	7 (5,0%)	14 (5,5%)	1,000	21 (5,3%)
Passado de DAP	4 (2,9%)	8 (3,1%)	0,768	12 (3,0%)
TFG (ml/mn)	81,8±33,2	82,8±26,4	0,117	82,5±28,8
Hemoglobina (g/dl)	14,2±1,7	14,5±1,7	0,436	14,4±1,7
TA sistólica (mmHg)	147±33	144±30		145±31
Score GRACE				
Baixo risco	7 (5,0%)	13 (5,1%)		20 (5,1%)
Médio risco	18 (12,9%)	60 (23,6%)	0,035	78 (19,8%)
Alto risco	115 (82,1%)	181 (71,3%)		296 (75,1%)

As características basais, à exceção da idade, são muito semelhantes em ambos grupos como se descreve na Tabela III.7.1. Os doentes submetidos a agentes fibrinolíticos são, em média, seis anos mais novos que os restantes (68±12 versus 62±13; p<0,001). É interessante constatar que não há diferença de género, o que contraria algumas séries publicadas que mostram uma menor intervenção terapêutica na mulher.

A avaliação de risco com base no score GRACE mostra que o número de doentes de não baixo risco é semelhante, havendo contudo uma menor taxa de doentes de alto risco no grupo de doentes tratados com reperfusão (71,3% versus 82,1% ; p=0,035 considerando a distribuição dos três grupos de risco).

#### III.7.1. Os tempos para a reperfusão

Os tempos são um dos mais importantes indicadores de qualidade quando se trata de enfarte agudo do miocárdio, já que refletem as diferentes fases do processo desde o início dos sintomas e a forma mais ou menos rápida como o doente reage; a forma mais ou menos expedita como chega ao hospital; e finalmente o grau de desempenho da instituição, na rapidez com que faz o diagnóstico, decide terapêutica e a institui.

Na presente série, os doentes sujeitos a fibrinólise gastaram 132 minutos (mediana) desde o início de sintomas para chegar ao hospital, dois terços dos quais em menos de 3 horas (Tabela III.7.2.) . O tempo porta-agulha de 47 minutos (mediana) é de realçar como muito positivo, apesar de apenas um quarto dos doentes ser tratado de acordo com as recomendações, em 28 minutos. A diferença para a média nacional é muito marcante já que era, na época, de 60 minutos<sup>(15,22)</sup>.

**Tabela III.7.2. Os tempos na terapêutica fibrinolítica**

	Fibrinólise não realizada N=140	Fibrinólise realizada N=254	Valor p
Sintoma-hospital (mins) Mediana P 25 / 75	557 117 / 1311	132 78 / 236	<0,001
Sintoma-hospital < 180 mins 180 - 359 mins ≥ 360 mins	30 (25,2%) 24 (20,2%) 65 (54,6%)	142 (62,6%) 61 (26,9%) 24 (10,6%)	<0,001
Porta-agulha (mins) Mediana P 25 / 75	*** ***	47 28 / 98	NA
Sintoma-reperfusão (mins) Mediana P 25 / 75	*** ***	200 126 / 308	NA
Sintoma-reperfusão < 3 horas 3 a 6 horas 6 a 12 horas	NA NA NA	85 (41,7%) 77 (37,7%) 42 (20,6%)	NA NA NA

NA - não se aplica

Em cerca de 80,0% dos doentes o tempo entre o início dos sintomas e a realização da terapêutica fibrinolítica foi inferior a 6 horas.

### III.7.2. Terapêutica adjuvante

**Tabela III.7.3.** Terapêutica farmacológica em doentes com EAMCST e sua relação com a instituição da terapêutica de fibrinolítica

	Fibrinólise não realizada N=140	Fibrinólise realizada N=254	Valor p	Odds ratio (IC 95%)	População Global N=394
Aspirina	137 (98,6%)	250 (98,4%)	1,000	0,91 (0,16 - 5,05)	387 (98,5%)
Clopidogrel	74 (52,9%)	149 (54,9%)	0,213	1,30 (0,86 - 1,98)	223 (57,0%)
Tienopiridina <sup>(*)</sup>	74 (52,9%)	155 (61,8%)	0,087	1,44 (0,95 - 2,19)	13 (3,3%)
Heparina NF	4 (2,9%)	35 (13,8%)	<0,001	5,43 (1,89-15,62)	39 (9,9%)
Inibidor GP IIb/IIIa	34 (24,4%)	10 (4,0%)	<0,001	0,13 (0,06 - 0,27)	44 (11,2%)
Nitratos	117 (84,2%)	229 (90,5%)	0,062	1,79 (0,97 - 3,33)	346 (88,3%)
Bloq β-adrenérgicos	103 (73,6%)	216 (85,4%)	0,004	2,09 (1,26 - 3,50)	319 (81,2%)
IECAs	103 (73,6%)	169 (76,8%)	0,164	0,72 (0,46 - 1,14)	273 (69,2%)
Estatinas	98 (70,7%)	209 (82,6%)	0,006	1,97 (1,21 - 3,20)	308 (78,4%)

(\*) inclui doentes que receberam, para além de clopidogrel, ticlopidina

Como se verifica na Tabela III.7.3., há diferenças significativas na utilização de alguns fármacos durante a permanência no hospital. A utilização de agentes antitrombóticos mostra que nos doentes que foram submetidos a terapêutica fibrinolítica há uma maior utilização de heparina não fracionada (13,8% versus 2,9%;  $p < 0,001$ ), o que está de acordo com o facto de, só após a publicação em 2006, do estudo EXTRACT-TIMI 25<sup>(63)</sup> se ter evidenciado o benefício da enoxaparina como adjuvante dos fibrinolíticos. O uso de tienopiridinas (clopidogrel e ticlopidina) é marginalmente superior nos doentes sob fibrinólise (61,8% versus 52,9%;  $p = 0,08$ ), refletindo também uma superior utilização da revascularização mecânica antes da alta hospitalar, como mais adiante se mostrará.

Pelo contrário, os bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa foram muito pouco usados nos doentes sob fibrinólise (4,0% versus 24,4%;  $p < 0,001$ ), refletindo o estado da arte neste domínio caracterizado por uma total ausência de eficácia daqueles fármacos, que apenas contribuem para o aumento da taxa de hemorragias<sup>(64,65)</sup>.

Fora do campo da terapêutica antitrombótica regista-se um uso ligeiramente superior de nitratos (90,5% versus 84,2%;  $p = 0,062$ ), fruto da convicção de que estes agentes reduzem os fenómenos de vasomotricidade após a recanalização coronária. O maior uso de bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos (85,4% versus 73,6%;  $p = 0,004$ ) e de estatinas (82,6% versus 70,7%;  $p = 0,006$ ), é mais difícil de explicar, não sendo de excluir um provável maior investimento terapêutico nos doentes submetidos a fibrinólise.

### III.7.3. Angiografia coronária e revascularização miocárdica

A realização de angiografia coronária durante o período de hospitalização foi superior nos doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica (55,1% versus 37,1%;  $p < 0,001$ ) (Tabela III.7.4.), apesar de as recomendações terem vindo a evoluir neste domínio e só nos anos mais recentes ter sido recomendado formalmente que nenhum doente após fibrinólise saia do hospital sem

avaliação da anatomia coronária. A evolução chegou com as últimas recomendações nas quais o estudo invasivo passa a ser recomendado na janela temporal das 24 horas após fibrinólise.

**Tabela III.7.4.** Angiografia coronária em doentes com EAMCST e sua relação com a instituição da terapêutica fibrinolítica

	Fibrinólise não realizada N=140	Fibrinólise realizada N=254	Valor p	População Global N=394
Angiografia realizada	52 (37,1%)	140 (55,1%)	<0,001	192 (48,7%)
Angiografia diferida	79 (56,4%)	80 (31,5%)		159 (40,4%)
Angiografia não realizada	9 (6,4%)	34 (13,4%)		43 (10,9%)
Distribuição lesional				
Sem lesões	1 (1,9%)	14 (10,0%)	0,001	15 (7,8%)
Doença 1 vaso	29 (55,8%)	81 (57,9%)		110 (57,3%)
Doença > 2 vasos	22 (42,3%)	45 (32,1%)		67 (34,9%)
Revascularização	43 (30,7%)	110 (43,3%)	0,014	153 (38,8%)
Revascularização <sup>(*)</sup>	43 (82,7%)	110 (78,6%)	0,090	153 (79,7%)

(\*) considerando apenas os doentes submetidos a angiografia

O maior recurso ao estudo invasivo em doentes após fibrinólise, confirma, uma vez mais, o maior investimento terapêutico naqueles doentes.

Contudo, nos doentes que receberam terapêutica fibrinolítica, o número de doentes sem doença coronária angiograficamente detetada é mais elevado do que nos restantes, refletindo o facto de naqueles doentes o estudo angiográfico estar a ser feito quase por rotina, enquanto que nos restantes este estudo é feito de forma selecionada.

Apesar de, em termos globais, a taxa de revascularização ser superior nos doentes que receberam fibrinolíticos (43,3% versus 30,7%;  $p = 0,014$ ), a taxa de revascularização em função do número de doentes angiografados é menor (82,7% versus 78,6%;  $p = 0,090$ ). Este é o preço a pagar por uma atitude realizada por rotina, já que aumenta o número de procedimentos que não termina numa intervenção terapêutica, baixando assim a eficiência desse mesmo procedimento.

O maior número de doentes tratados de forma invasiva é também a razão para um maior número de doentes tratados com tienopiridinas (Tabela III.7.3.).

### III.7.4. Evolução clínica e complicações

Em doentes com enfarte do miocárdio, para além da mortalidade, não avaliada nesta série que aborda apenas doentes que tiveram alta hospitalar, a função ventricular é o principal parâmetro que pode aferir a evolução destes doentes.

Avaliada a evolução através da classe máxima de KK, não se assinalaram diferenças estatisticamente significativas. Contudo, é de realçar que nos doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica é maior a percentagem dos que se mantêm em classe I e menor os que apresentam classe IV.

Já a função ventricular estimada por métodos complementares mostra menos doentes evoluindo com má função ventricular (3,5% versus 11,4%) e mais doentes evoluindo com função ventricular conservada (69,3% versus 69,0%).

As complicações hemorrágicas são em número muito reduzido, impedindo qualquer comentário.

Entre as complicações não hemorrágicas destaca-se uma menor probabilidade de ocorrência de angina após enfarte nos doentes tratados com fibrinólise [4,3% versus 10,0%; OR 0,41 (IC 95% 0,18-0,92) p=0,027], não sendo de descartar a possibilidade deste fato se relacionar com maior taxa de revascularização.

A ocorrência de fibrilhação ventricular é superior nos doentes com terapêutica fibrinolítica, fenómeno conhecido desta terapêutica, no contexto das chamadas arritmias de reperfusão. Nenhum doente sofreu episódios de fibrilhação ventricular no grupo não submetido a fibrinólise e registaram-se sete casos no grupo ativamente tratado (valor de p=0,054).

### III.7.5. Resumo

Em resumo, os doentes tratados com terapêutica fibrinolítica:

- são seis anos mais novos que os restantes e sem diferenças de género;
- não se distinguem dos restantes no que respeita a fatores de risco, salvo idade, ou na sua história clínica prévia de doença aterosclerótica;
- o número de doente de risco não baixo (*score* GRACE) é semelhante;
- são tratados cerca de sete horas mais cedo;
- são sujeitos a uma terapêutica antitrombótica diferente, caracterizada por mais doentes tratados com heparina não fracionada, mais doentes com tienopiridinas e menos doentes com bloqueadores das GP IIb/IIIa;
- são mais vezes submetidos a angiografia e revascularizados antes de ter alta do hospital;
- do ponto de vista da sua evolução clínica, destaca-se uma melhor preservação da função ventricular, estimada quer do ponto de vista clínico, quer quando avaliada através de métodos complementares;
- cerca de dois terços dos doentes tratados com fibrinólise apresentam um tempo sintoma-hospital inferior a 3 horas e o tempo porta-agulha no Hospital de Santo André é de 47 minutos (valor da mediana).

## III.8. ENFARTE DO MIOCÁRDIO. ANÁLISE GLOBAL

Na presente série os doentes classificados como tendo sofrido um enfarte do miocárdio são 798 (82,9%) e os restantes 165 (17,1%) foram classificados como tendo um episódio de angina instável. O elevado número de doentes com angina instável deve-se ao fato de a introdução das troponinas ser, na cronologia desta população, muito recente e um grande número de doentes foi classificado apenas com base nos valores de CPK / CPK-MB.

Neste capítulo serão analisados apenas os 798 doentes que sofreram um enfarte do miocárdio, divididos de acordo com a característica do ECG em EAMCST (n=394, 49,4%) e EAMSST (n=404, 50,6%).

**Tabela III.8.1. População de doentes com enfarte do miocárdio analisada pelo tipo de apresentação: enfarte do miocárdio com versus sem supradesnivelamento de ST**

	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p	com enfarte miocárdio N=798
<b>Demografia</b>				
Idade ± DP (anos)	64±13	67±12	0,002	65±13
mediana	66	68		67
P25 / P75	54 / 75	59 / 76		56 / 76
Género F	95 (24,1%)	113 (28,0%)	0,214	208 (26,1%)
Género M	299 (75,9%)	291 (72,0%)		590 (73,9%)
<b>Fatores de risco</b>				
Hipercolesterolemia	130 (33,0%)	127 (31,4%)	0,637	257 (32,2%)
Diabetes IT	13 (3,3%)	33 (8,2%)	0,003	46 (5,8%)
Diabetes NIT	66 (16,8%)	84 (20,8%)	0,144	150 (18,8%)
HTA	194 (49,2%)	249 (61,6%)	<0,001	443 (55,5%)
Tabagismo	91 (23,1%)	52 (12,9%)	<0,001	143 (17,9%)
<b>História de doença coronária</b>				
Angina	22 (5,6%)	59 (14,6%)	<0,001	81 (10,2%)
Enfarte miocárdio	26 (6,6%)	77 (19,1%)	<0,001	103 (12,9%)
ACTP	6 (1,5%)	19 (4,7%)	0,010	25 (3,1%)
CABG	2 (0,5%)	18 (4,5%)	<0,001	20 (2,5%)
<b>Score GRACE</b>				
Baixo risco	20 (5,1%)	25 (6,2%)	0,658	45 (5,6%)
Médio risco	78 (19,8%)	86 (21,3%)		164 (20,6%)
Alto risco	296 (75,1%)	293 (72,5%)		589 (73,8%)

À exceção do género e da hipercolesterolemia, com uma distribuição semelhante nos dois grupos, as características destas duas populações são muito distintas (Tabela III.8.1.). Os doentes com EAMSST são, em termos médios, três anos mais idosos ( $67 \pm 12$  versus  $64 \pm 13$ ;  $p=0,002$ ), têm uma percentagem de diabéticos insulino-tratados quase três vezes superior (8,2% versus 3,3%;  $p=0,003$ ), sendo igualmente superior a taxa de hipertensos (61,6% versus 49,2%;  $p<0,001$ ), aspetos estes que por si só identificam uma população com um risco aterosclerótico superior.

Os dois grupos são ainda bem distintos no que respeita à história prévia de doença coronária, traduzida, nos doentes com EAMSST, por uma maior incidência de angina (14,6% versus 5,6%;  $p<0,001$ ), de enfarte do miocárdio prévio (19,1% versus 6,6%;  $p<0,001$ ), de angioplastia coronária (4,7% versus 1,5%;  $p=0,010$ ) e de cirurgia coronária (4,5% versus 0,5%;  $p<0,001$ ).

A conjugação de todos estes dados permite concluir que os doentes com EAMSST apresentam uma doença aterosclerótica muito mais grave, não só tendo em conta a presença acrescida de fatores de risco, mas também atendendo às manifestações clínicas de doença aterosclerótica que estão presentes em maior percentagem nestes doentes.

Estratificado o risco pelo *score* GRACE, este mostra que a percentagem de doentes é muito semelhante nos dois tipos de enfarte, sem diferenças do ponto de vista estatístico.

### III.8.1. Evolução clínica

Quando se compara a evolução clínica destas populações, uma questão importante é a do estado da função ventricular. Apesar de a distribuição das classes KK ser semelhante na admissão, durante o internamento esta situação modifica-se e os doentes com EAMCST apresentam uma taxa mais baixa de doentes em classe I (69,0% versus 74,3%) e mais alta em classe IV (7,1% versus 2,5%), diferenças estas que são estatisticamente significativas ( $p=0,019$ ) (Tabela III.8.2.).

**Tabela III.8.2. Análise da evolução clínica e características da função ventricular esquerda nos doentes com enfarte do miocárdio classificados segundo o tipo de apresentação: enfarte do miocárdio com e sem supradesnivelamento de ST**

	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p	População Global com enfarte miocárdio N=798
<b>Classe KK na admissão</b>				
I	339 (86,0%)	340 (84,2%)	0,194	679 (85,1%)
II	39 (9,9%)	46 (11,4%)		85 (10,7%)
III	7 (1,8%)	14 (3,5%)		21 (2,6%)
IV	9 (2,3%)	4 (1,0%)		13 (1,6%)
<b>Classe de KK (pico)</b>				
I	272 (69,0%)	300 (74,3%)	0,019	572 (71,7%)
II	74 (18,8%)	76 (18,8%)		150 (18,8%)
III	20 (5,1%)	18 (4,5%)		38 (4,8%)
IV	28 (7,1%)	10 (2,5%)		38 (4,8%)
<b>Função ventricular</b>				
Não avaliada	24 (6,1%)	39 (9,7%)	$p>0,05$	63 (7,9%)
Boa <sup>(*)</sup>	260/370 (70,2%)	279/365 (76,4%)	$p>0,05$	539/735 (73,3%)
Razoável <sup>(*)</sup>	85/370 (22,0%)	64/365 (17,5%)		149/735 (20,3%)
Má <sup>(*)</sup>	25/370 (6,8%)	22/365 (6,0%)		47/735 (6,4%)

(\*) os valores percentuais foram determinados excluindo os doentes nos quais a função ventricular não foi avaliada.

Contudo, estas diferenças esbatem-se quando se analisa a função ventricular de uma forma objetiva, já que o número de doentes com má função ventricular, avaliada por métodos complementares, é semelhante.

A explicação possível para este aparente paradoxo encontra-se na fisiopatologia do enfarte do miocárdio com supradesnivelamento de ST. Habitualmente envolvendo maiores áreas de miocárdio em risco isquémico / necrótico, e como tal condicionando uma maior deterioração da função ventricular, parte da disfunção que condiciona é de natureza diastólica<sup>[66,67,68]</sup> que, como é sabido, pode coexistir com fração de ejeção normal. Por outro lado, parte da disfunção ventricular da fase inicial é reversível graças à recuperação induzida pela terapêutica de reperfusão<sup>[69,70]</sup>.

### III.8.2. Características anatómicas e extensão da doença coronária

A percentagem de doentes submetidos a angiografia coronária é semelhante nos dois grupos, cerca de 50%. A distribuição lesional (Tabela III.8.3.) mostra alguns dados importantes. Nos doentes com EAMSST encontra-se mais frequentemente uma árvore coronária normal (12,5% versus 8,9%;  $p = 0,233$ ). Pelo contrário, nos doentes com EAMCST encontra-se mais frequentemente doença de 1 vaso (56,3% versus 37,9%;  $p<0,001$ ) e nos doentes com EAMSST a doença de 2/3 vasos é mais prevalente (34,9% versus 49,6%;  $p=0,003$ ). A distribuição por área

anatômica não mostra diferenças no envolvimento da artéria descendente anterior ou da coronária direita, sendo mais prevalente o atingimento da circunflexa nos doentes com EAMSST (54,9% versus 30,2%; p<0,001).

No que respeita à revascularização miocárdica esta foi aplicada em um pouco mais de um terço dos doentes, sendo a proporção sobreponível nos dois tipos de enfarte do miocárdio (38,1% versus 38,8%).

**Tabela III.8.3.** Características anatómicas e extensão da doença coronária nos doentes com enfarte do miocárdio. Análise comparada pelo tipo de enfarte, com e sem supradesnívelamento de ST

	EAMCST N=394	EAMSST N=404	Valor p	População Global com enfarte miocárdio N=798
<b>Angiografia</b>				
Sim	192 (48,7%)	224 (55,4%)	0,149	416 (52,1%)
Não	159 (40,4%)	145 (35,9%)		304 (38,1%)
Planeada	43 (10,9%)	35 (8,7%)		78 (9,8%)
<b>Distribuição lesional<sup>(*)</sup></b>				
Sem lesões	17 (8,9%)	28 (12,5%)	0,233	45 (10,8%)
Doença 1 vaso	108 (56,3%)	85 (37,9%)	<0,001	193 (46,4%)
Doença de 2/3 vasos	67 (34,9%)	111 (49,6%)	0,003	178 (42,8%)
Doença do TCCE	8 (4,2%)	13 (5,8%)	0,447	21 (5,0%)
Envolvimento da DA	121 (63,0%)	136 (60,7%)	0,629	257 (61,8%)
Envolvimento da Cx	58 (30,2%)	123 (54,9%)	<0,001	181 (43,5%)
Envolvimento da CD	95 (49,5%)	108 (48,2%)	0,797	203 (48,8%)
Revascularização	153 (38,8%)	154 (38,1%)	0,836	307 (38,5%)

Cx: circunflexa; CD: coronária direita; DA: descendente anterior; TCCE: tronco comum coronária esquerda; (\*) em função dos doentes submetidos angiografia

### III.9. ANGINA INSTÁVEL

À medida que têm evoluído as técnicas laboratoriais de deteção de necrose miocárdica, o número de doentes classificados como angina instável é cada vez menor. A introdução das troponinas e mais recentemente da troponina de alta sensibilidade<sup>(71,72,73)</sup> vem permitindo detetar quantidades cada vez mais ínfimas de necrose miocárdica e daí o espaço para o diagnóstico de angina instável ser reduzido, permitindo uma importante discussão sobre o que significa, hoje em dia, esta entidade.

Uma vez mais importa recordar que a população em análise não é atual e os doentes com angina instável foram classificados de forma convencional, usando a CPK-MB como biomarcador de necrose em muitos destes doentes. Este preâmbulo é essencial para se compreender os resultados que se apresentam.

**Tabela III.9.1.** Doentes com angina instável e enfarte do miocárdio. Análise comparativa da demografia, fatores de risco, história de doença das coronárias e estratificação de risco

	Enfarte miocárdio N=798	Angina Instável N=165	Valor p	População Global N=963
<b>Demografia</b>				
Idade ± DP	65±13	66±11	0,314	66±12
mediana	67	69		67
P25 / P75	56 / 76	60 / 74		57 / 75
Género F	208 (26,1%)	43 (26,1%)	0,899	251 (26,1%)
Género M	590 (73,9%)	122 (73,9%)		712 (73,9%)
<b>Fatores de risco</b>				
Hipercolesterolemia	257 (32,2%)	62 (37,6%)	0,182	319 (33,1%)
Diabetes IT	46 (5,8%)	12 (7,3%)	0,458	58 (6,0%)
Diabetes NIT	150 (18,8%)	44 (26,7%)	0,022	194 (20,1%)
HTA	443 (55,5%)	95 (57,6%)	0,627	538 (55,9%)
Tabagismo	143 (17,9%)	18 (10,9%)	0,028	161 (16,7%)
<b>História doença coronária</b>				
Angina	81 (10,2%)	47 (28,8%)	<0,001	128 (13,3%)
Enfarte miocárdio	103 (12,9%)	52 (31,5%)	<0,001	155 (16,1%)
ACTP	25 (3,1%)	16 (9,7%)	<0,001	41 (4,3%)
CABG	20 (2,5%)	11 (6,7%)	0,006	31 (3,2%)
<b>Score GRACE<sup>(*)</sup></b>				
Baixo risco	45 (5,6%)	20 (12,1%)	<0,001	65 (6,7%)
Médio risco	164 (20,6%)	52 (31,5%)		216 (22,4%)
Alto risco	589 (73,8%)	93 (56,4%)		682 (70,8%)

(\*) intra-hospitalar

A angina instável é o diagnóstico final em 17,1% dos doentes desta série (n=165). As suas características, comparadas às dos doentes com enfarte do miocárdio (com e sem supradesnive- lamento de ST), revelam dados curiosos (Tabela III.9.1.). Do ponto de vista demográfico, idade e género, os doentes com AI não se afastam dos doentes que se apresentam com enfarte do miocárdio. A diabetes *mellitus* não insulino-tratada, é mais frequente nos doentes com angina (26,7% versus 18,8%; p=0,022) e o tabagismo é mais frequente nos doentes com enfarte do miocárdio (17,9% versus 10,9%; p=0,028), sendo a distribuição dos restantes fatores muito semelhante.

A história prévia de doença coronária é mais frequente nos doentes com AI: angina prévia (28,8% versus 10,2%; p<0,001); enfarte do miocárdio prévio (31,5% versus 12,9%; p<0,001); angioplastia coronária (9,7% versus 3,1%; p<0,001); cirurgia coronária (6,7% versus 2,5%; p=0,006).

Estes dados sugerem que estamos perante uma população que, apesar da classificação de angina instável, apresenta características que lhes conferem um risco coronário importante e como tal não pode ser subvalorizada no que respeita à abordagem terapêutica a que devem estar sujeitos. Todavia, estes achados não devem ser encarados sem reserva, uma vez que o número de doentes com AI está poluído, pelas razões já expostas, por uns quantos casos de enfarte, o que enfraquece a evidência estatística de independência das duas populações.

A estimativa de risco feita pelo *score* GRACE, favorece os doentes com angina instável, apresentando uma taxa menor de doentes de alto risco (56,4% versus 73,8%) e maior de doentes de baixo risco (12,1% versus 5,6%) sendo as diferenças significativas do ponto de vista estatístico (p<0,001). É de admitir que esta diferença seria ampliada, caso a amostra de doentes com AI fosse expurgada dos casos de enfarte do miocárdio, à época impossíveis de diagnosticar devido à impossibilidade de recurso a técnicas mais sensíveis de determinação de necrose miocárdio, no Hospital de Santo André.

### III.9.1.Evolução clínica

A evolução clínica é mais benigna nos doentes com angina instável, como atesta a classificação de KK durante o internamento. Sendo semelhante na admissão, a estabilidade é neles superior, já que 83% se mantêm em classe I e apenas 1 doente sofreu de choque cardiogénico (0,6% versus 4,8%; p=0,008) (Tabela III.9.2.). Pelo contrário, nos doentes com enfarte do miocárdio, a percentagem daqueles que se mantêm em classe I é de apenas 71,7% contra os 83,0% dos doentes com AI que se mantêm na mesma classe.

**Tabela III.9.2.** Análise da evolução clínica e características da função ventricular esquerda em doentes com angina instável e sua comparação com os doentes com diagnóstico de enfarte do miocárdio

	Enfarte miocárdio N=798	Angina Instável N=165	Valor p	População Global N=963
<b>Classe de KK na admissão</b>				
I	679 (85,1%)	145 (87,9%)	0,519	824 (85,6%)
II	85 (10,7%)	17 (10,3%)		102 (10,6%)
III	21 (2,6%)	2 (1,2%)		23 (2,4%)
IV	13 (1,6%)	1 (0,6%)		14 (1,5%)
<b>Classe de KK (pico)</b>				
I	572 (71,7%)	137 (83,0%)	0,008	709 (73,6%)
II	150 (18,8%)	23 (13,9%)		173 (18,0%)
III	38 (4,8%)	4 (2,4%)		42 (4,4%)
IV	38 (4,8%)	1 (0,6%)		39 (4,0%)
<b>Função ventricular</b>	N=735	N=141		N=876
Boa	539 (73,3%)	122 (86,5%)	<0,001	661 (75,5%)
Razoável	149 (20,3%)	12 (8,5%)		161 (18,4%)
Má	47 (6,4%)	7 (5,0%)		54 (6,1%)
<b>Função ventricular não avaliada</b>	63 (7,9%)	24 (14,5%)		87 (9,0%)

A análise objetiva da função ventricular esquerda por meios complementares revela que os doentes com AI apresentam uma maior preservação da função, com 86,5% dos doentes classificados com boa função, contra apenas 73,3% nos doentes com enfarte do miocárdio, diferença esta estatisticamente muito significativa (p < 0,001).

A percentagem de doentes nos quais não foi feita uma avaliação objetiva da função ventricular é muito elevada nos doentes com AI (14,5% contra 7,9% nos doentes com enfarte do miocárdio), traduzindo um certo grau de subestimação naquele grupo.

### III.9.3. Características anatómicas e extensão da doença coronária

Durante o internamento, foi igual, nos dois grupos em confronto, o número de doentes que realizaram angiografia coronária (cerca de metade da população), bem como os doentes que foram sujeitos a revascularização (cerca de um terço).

A distribuição lesional é sobreponível, não se encontrando diferenças com significado estatístico. A única diferença que vale a pena assinalar relaciona-se com a taxa de doentes com coronárias normais, ligeiramente superior nos doentes com angina instável (17,9% versus 10,8%;  $p = 0,070$ ) (Tabela III.9.3.).

**Tabela III.9.3.** Comparação de características anatómicas e extensão da doença coronária em doentes com angina instável e com enfarte do miocárdio

	Enfarte miocárdio N=798	Angina Instável N=165	Valor p	População Global N=963
<b>Angiografia</b>				
Sim	416 (52.1%)	84 (50.9%)	0.662	500 (51.9%)
Não	304 (38.1%)	61 (37.0%)		365 (37.9%)
Planeada	78 (9.8%)	20 (12.1%)		98 (10.2%)
<b>Distribuição lesional(*)</b>				
Sem lesões	45 (10.8%)	15 (17.9%)	0.070	60 (12.0%)
Doença 1 vaso	193 (46.4%)	31 (36.9%)	0.111	224 (44.8%)
Doença de 2/3 vasos	178 (42.8%)	38 (45.2%)	0.679	216 (43.2%)
Doença do TCCE	21 (5.0%)	3 (3.6%)	0.781	24 (4.8%)
Envolvimento da DA	257 (61.8%)	48 (57.1%)	0.427	305 (61.0%)
Envolvimento da Cx	181 (43.5%)	36 (42.9%)	0.912	217 (43.4%)
Envolvimento da CD	203 (48.8%)	41 (48.8%)	0.998	244 (48.8%)
Revascularização	307 (38.5%)	57 (34.5%)	0.344	364 (37.8%)

Cx: circunflexa; CD: coronária direita; DA: descendente anterior; TCCE: tronco comum coronária esquerda; (\*) em função dos doentes submetidos angiografia

### III.10. ESTADO VITAL APÓS ALTA. ANÁLISE DA POPULAÇÃO FALECIDA

No período de seguimento considerado, 43 doentes faleceram (mortalidade global de 4,5%) distribuídos do seguinte modo: 29 com EAMCST (taxa de mortalidade de 7,4%); 13 com EAMSST (taxa de mortalidade de 3,2%); 1 com AI (taxa de mortalidade de 0,6%). Esta distribuição não é habitualmente encontrada em outros registos ou estudos clínicos, nos quais os doentes com EAMCST têm uma mortalidade intra-hospitalar mais elevada e aos doze meses a mortalidade global é semelhante, devido a uma mortalidade mais elevada nos EAMSST após a alta hospitalar.

O grupo de doentes falecidos apresenta, como seria de esperar, características distintas do grupo de sobreviventes. Em análise de variáveis singulares encontram-se diferenças importantes nos dois grupos. Contudo, só em análise multivariada é possível avaliar o impacto independente e conjunto de cada uma dessas características (devidamente ponderadas e apropriadamente combinadas num modelo discriminante) sobre o risco de morte, análise que é apresentada no capítulo III.12.

#### III.10.1 Características demográficas e biométricas

**Tabela III.10.1.** Características demográficas e biométricas no grupo de doentes falecidos e comparação com os sobreviventes

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	População Global N=963
<b>Idade (média±DP)</b>	65±12	76±8	<0.001	66±12
<b>Idade (mediana/25/75)</b>	66/56/75	77/73/81		67/57/75
<b>Género F</b>	228 (24.8%)	23 (53.5%)	<0.001	251 (26.1%)
<b>Género M</b>	692 (75.2%)	20 (46.5%)		712 (73.9%)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5±4.3	26.4±4.8	0.258	27.5±4.3
<b>Normal e baixo peso</b>	189 (26.9%)	6 (40.0%)	0.519	195 (27.2%)
<b>Excesso ponderal</b>	361 (51.4%)	7 (46.7%)		368 (51.3%)
<b>Obesidade</b>	153 (21.8%)	2 (13.3%)		155 (21.6%)

Nas características demográficas não surpreende uma diferença etária muito acentuada, bem como uma distribuição de géneros também distinta. Mais de dez anos separam as idades dos grupos de falecidos e de sobreviventes (76±8 versus 65±12 anos;  $p<0,001$ ) e o peso do género feminino é cerca de duas vezes maior no grupo de doentes falecidos do que no grupo de sobreviventes (53,5% versus 24,8%;  $p<0,001$ ) (Tabela III.10.1.).

As características biométricas, analisando o IMC, são semelhantes nos dois grupos (27,5±4,3 versus 26,4±4,8 Kg/m<sup>2</sup>), o que, de certa forma pode ser uma surpresa tendo em conta o peso relativo que o género feminino ocupa nesta série de doentes, habitualmente e nestas idades, com um IMC superior ao dos homens<sup>(74,75)</sup>. Apesar de não haver diferenças nas duas populações em análise, deve ser realçado o facto de 73,2% dos doentes sobreviventes terem ex-

cesso ponderal, valor este um pouco mais baixo nos doentes falecidos (60,0%), o que se pode relacionar com a maior fragilidade deste grupo, mais idoso e claramente mais doente.

### III.10.2. Fatores de risco e passado de doença aterosclerótica

O comportamento dos clássicos fatores de risco (Tabela III.10.2.) merece alguns comentários. Como habitualmente, os fumadores ocupam uma pequena percentagem dos doentes falecidos (2,3%). O consumo regular de tabaco tem vindo a reduzir-se de forma progressiva, em especial nos mais idosos, pelo que não surpreende que numa população com uma idade média de 76 anos, apenas um muito pequeno número de doentes mantenha hábitos tabágicos.

A diabetes *mellitus* tem um comportamento que deve também ser analisado e discutido. Em termos globais a incidência de diabetes *mellitus* é semelhante entre falecidos e sobreviventes (27,9% versus 26,1%). Contudo, assinala-se uma marcada diferença na presença de diabetes *mellitus* insulino-tratada, presente em 18,6% dos doentes falecidos e apenas em 5,4% dos sobreviventes, diferença esta com elevado significado estatístico ( $p=0,003$ ). A presença de diabetes *mellitus* não insulino-tratada tem um comportamento ambíguo, não permitindo ir além de considerações de natureza especulativa, que se pretendem evitar.

**Tabela III.10.2.** Distribuição dos fatores de risco clássicos e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
HTA	514 (55,9%)	24 (55,5%)	0,994	1,0 (0,54-1,95)	538 (55,9%)
Hipercolesterolemia	308 (33,5%)	11 (25,6%)	0,282	0,68 (0,34-1,37)	319 (33,1%)
Diabetes	240 (26,1%)	12 (27,9%)	0,791	1,09 (0,55-2,17)	252 (26,2%)
Diabetes NIT	190 (20,7%)	4 (9,3%)	0,070	0,39 (0,14-1,12)	194 (20,1%)
Diabetes IT	50 (5,4%)	8 (18,6%)	0,003	3,98 (1,75-9,02)	58 (6,0%)
Tabagismo ativo	160 (17,4%)	1 (2,3%)	0,010	0,11 (0,01-8,23)	161 (16,7%)

Os restantes fatores clássicos, hipertensão arterial e hipercolesterolemia, têm uma distribuição aproximadamente igual entre sobreviventes e falecidos.

**Tabela III.10.3.** História prévia de doença aterosclerótica e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
EAM	140 (15,2%)	15 (34,9%)	<0,001	2,98 (1,55-5,73)	155 (16,1%)
Angina de peito	119 (12,9%)	9 (20,9%)	0,131	1,78 (0,83-3,80)	128 (13,3%)
AVC /AIT	50 (5,4%)	5 (11,6%)	0,092	2,29 (0,86-6,07)	55 (5,7%)
DAP	31 (3,4%)	4 (9,3%)	0,066	2,94 (0,99-8,74)	35 (3,6%)
ICP	40 (4,3%)	1 (2,3%)	1,000	0,52 (0,07-3,90)	41 (4,3%)
CABG	29 (3,2%)	2 (4,7%)	0,645	1,60 (0,35-6,50)	31 (3,2%)

Um aspeto que tradicionalmente tem um peso significativo no prognóstico dos doentes com SCA é a carga aterosclerótica que apresentam, traduzida pelas manifestações clínicas que ao longo da vida vão ocorrendo (Tabela III.10.3.). Nos doentes falecidos, 34,9% já tinham sofrido um enfarte do miocárdio (apenas 15,2% dos sobreviventes), diferença com elevado significado estatístico [OR 2,98 (1,55-5,73)  $p<0,001$ ]. A doença arterial periférica está presente em 9,3% dos doentes falecidos e apenas 3,4% dos sobreviventes. Esta diferença não tem significado estatístico, de acordo com as regras convencionais, mas a tendência é clara [OR 2,94 (0,99-8,74)  $p=0,066$ ]. Com comportamento semelhante surge a presença de doença cerebrovascular, traduzida por antecedentes de AVC / AIT, presentes em 11,6% dos doentes falecidos e apenas 5,4% dos sobreviventes [OR 2,29 (0,86-6,07)  $p=0,092$ ].

Em síntese, é evidente que para além de uma idade muito superior, os doentes falecidos têm uma prevalência mais elevada de fatores e marcadores de risco cardiovascular, o que ajuda a compreender que se esteja perante uma doença mais grave, associada à ocorrência de um desfecho fatal mais cedo.

### III.10.3. Terapêutica prévia à admissão

Não sendo um fator de risco nem dessa forma entendida, a terapêutica prévia ao evento agudo ajuda a caracterizar a população em análise e também deste modo poder ser feita uma aproximação ao risco individual (Tabela III.10.4.).

O consumo de aspirina tem ocupado inúmeras publicações desde que em alguns estudos e registos se percebeu que os doentes que estavam medicados com este fármaco estavam sujeitos a pior prognóstico e daí a toma prévia de aspirina ter sido incorporada no clássico score desenvolvido pelo grupo TIMI<sup>[7]</sup>. Também nesta série o mesmo fenómeno se verifica, com 48,8% dos doentes falecidos previamente medicados com aquele fármaco, contra apenas 19,8% dos sobreviventes [ $p<0,001$ ; OR 3,87 (2,08-7,20)].

**Tabela III.10.4** Análise da terapêutica prévia à admissão e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
Aspirina	182 (19,8%)	21 (48,8%)	<0,001	3,87 (2,08-7,20)	203 (21,1%)
Estatina	356 (38,7%)	11 (25,6%)	0,084	0,55 (0,27-1,09)	367 (38,1%)
IECA	206 (22,4%)	19 (44,2%)	<0,001	2,74 (1,47-5,11)	225 (23,4%)
Bloqueador $\beta$ -adrenérgico	106 (11,5%)	6 (14,0%)	0,627	1,25(0,51-3,02)	112 (11,6%)

Também com uma incidência superior nos falecidos os IECAs estão presentes em 44,2% e em apenas 22,4% dos sobreviventes [ $p <0,001$ ; OR 2,74 (1,47-5,11)]. Não sendo diferente o peso da hipertensão arterial em ambos os grupos, a maior utilização de IECAs pode ser explicada pela maior incidência de diabetes insulino-tratada e seguramente por mais casos de disfunção ventricular esquerda.

Com comportamento oposto situam-se as estatinas. Sem atingir significado estatístico há uma tendência para mais doentes sobreviventes estarem medicados previamente com estes agentes, 38,7% nos sobreviventes e 25,6% nos falecidos [ $p=0,084$ ; OR 0,55 (0,27-1,09)], o que

permite especular sobre um hipotético efeito protetor das estatinas em doentes com doença coronária, quando sujeitos a um evento agudo.

Enquanto terapêutica prévia ao evento agudo, os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos têm pouco peso nesta série de doentes (11,6% Tabela II.10.4.) e nela não se regista diferença entre sobreviventes e falecidos ( $p=0,627$ ).

### III.10.4. Características clínicas e hemodinâmicas na admissão

Algumas características no momento da admissão têm grande peso nos doentes com enfarte do miocárdio e condicionam estratégias e atitudes. Importa recordar que, de acordo com as *guidelines* europeias<sup>(5,6)</sup> a estratificação de risco deve ser feita na admissão e de acordo com o cálculo de risco deve ser estabelecido um plano terapêutico.

No grupo de falecidos o número de doentes que se apresentou com dor torácica na admissão é menor (Tabela III.10.5.), facto que seguramente se deve ao grupo etário em causa, no qual a presença de dor na admissão é menos vezes referida. Nos sobreviventes, 76,7% dos doentes apresentam-se com dor, sendo esse valor de apenas 62,8% nos falecidos [ $p=0,036$ ; OR 0,51 (0,27-0,97)]. A presença de dor é de grande importância já que os algoritmos de decisão e a estratégia das chamadas Vias Verdes, assentam no sintoma inicial. A não presença de dor pode mascarar um quadro de SCA e desse modo comprometer todo o desenlace.

A mediana do tempo decorrido entre o início de sintomas e a admissão hospitalar, é 55 minutos superior nos doentes falecidos, relativamente aos sobreviventes, contudo esta diferença não atinge significado estatístico. Por outro lado o percentil 25 situa-se nos 120 minutos nos sobreviventes, sendo de 150 minutos nos falecidos.

**Tabela III.10.5.** Características clínicas e laboratoriais na admissão e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
<b>Dor na admissão</b>	706 (76,7%)	27 (62,8%)	<0,036	0,51 (0,27-0,97)	733 (76,1%)
<b>Tempo dor-admissão (mins)</b>					
mediana	200	255	0,676	NA	200
P 25 / 75	120 / 315	150 / 270			126 / 308
<b>Diagnóstico</b>					
EAMCST	381 (41,4%)	13 (30,2%)	0,145	0,61 (0,32-1,19)	394 (40,9%)
EAMSST	375 (40,8%)	29 (67,4%)	<0,001	3,01 (1,57-5,77)	404 (41,9%)
AI	164 (17,8%)	1 (2,3%)	0,008	0,11 (0,01-0,80)	165 (17,1%)
<b>Características laboratoriais</b>					
Hemoglobina (g/dl)	14,3±1,7	12,7±1,7	<0,001	NA	14,2±1,7
mediana	14,5	12,6			14,4
P 25 / 75	13,3 / 15,4	11,8 / 13,6			13,3 / 15,3
Creatinina (mg/dL)	1,00±0,34	1,33±0,48	<0,001	NA	1,02±0,35
Mediana	0,94	1,28			0,94
P 25 / 75	0,79 / 1,11	0,96 / 1,63			0,79 / 1,12
TFG (ml/min)	82,7±27,0	55,5±21,8	<0,001	NA	81,5±27,4
mediana	81,4	51,9			80,3
P 25 / 75	65,1 / 98,1	39,5 / 65,0			63,1 / 97,7

NA - não se aplica

Quanto ao tipo de SCA, nos doentes falecidos domina o EAMSST, tradicionalmente mais prevalente nos idosos, com doença coronária mais extensa e mais difusa e desse modo mais expostos àquele tipo de SCA (67,4% nos falecidos contra 40,8% nos sobreviventes;  $p<0,001$ ). O quadro de angina instável é quase exclusivo dos doentes sobreviventes (17,8% versus 2,3%;  $p=0,008$ ). Como mostramos no capítulo IV.9 os doentes com AI apresentam nesta série uma taxa de mortalidade muito baixa. O EAMCST distribui-se de forma semelhante em ambos os grupos.

O laboratório cada vez mais ajuda a caracterizar e estratificar em níveis de risco os doentes com enfarte agudo do miocárdio. Para além dos biomarcadores de necrose que devem ser sistematicamente determinados nestes doentes (CPK, CPK-MB, CPK de massa, mioglobina e troponinas) o laboratório fornece informação que deve ser sempre considerada na avaliação individual.

Os valores de hemoglobina, creatinina e TFG, são essenciais não só para cálculo do risco de ocorrência de novos eventos isquémicos / trombóticos, mas particularmente para determinação de risco hemorrágico, fundamental para o estabelecimento de uma estratégia anti-trombótica adequada.

Também neste domínio os doentes falecidos têm características distintas dos sobreviventes, apresentando-se com valores mais baixos de hemoglobina (12,7±1,7 g/dl versus 14,3±1,7 g/dl p<0,001) e valores mais elevados de creatinina (1,33±0,48 versus 1,00±0,34 mg/dl; p<0,001). (Tabela III.10.5.). Com valor mais alto de creatinina e idade mais avançada os doentes falecidos inevitavelmente têm TFG mais reduzida (55,5±21,8 versus 82,7±27,0 ml/m; p<0,001), com um valor médio inferior a 60 ml/min, valor de fronteira para considerar a presença de disfunção renal moderada a grave. De acordo com a divisão por percentis, um quarto dos doentes já apresentam compromisso da função renal desta ordem de gravidade (39,5 ml/min).

### Características hemodinâmicas na admissão

A forma como um doente com SCA se apresenta no momento da admissão condiciona, em boa medida, o prognóstico imediato, podendo também ter implicações importantes a médio e longo prazo. A diferença entre extensão de necrose, por definição irreversível e extensão de isquemia, por definição potencialmente reversível, tem implicações substanciais no prognóstico a curto, médio e longo prazo.

Olhando para a classe de KK, espelho clínico do estado da função ventricular, ela é bem diferente nos dois grupos. Nos doentes falecidos é maior a taxa de doentes que se apresenta em classe superior ou igual a 2 (39,5% versus 13,3%; p<0,001) (Tabela III.10.6.). De algum modo também refletindo a situação hemodinâmica, a frequência cardíaca na admissão é mais elevada nos doentes falecidos (86±21 versus 77±19 bpm; p=0,009). Apesar destas diferenças os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica não são diferentes.

**Tabela III.10.6.** Análise comparativa das características hemodinâmicas na admissão e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
<b>Classe de Killip Kimbal</b>					
I	798 (86,7%)	26 (60,5%)	0,001	referencia	824 (85,6%)
II	87 (9,5%)	15 (34,9%)		5,29 (2,70-10,4)	102 (10,6%)
III	22 (2,4%)	1 (2,3%)		1,39 (0,18-10,7)	23 (2,4%)
IV	13 (1,4%)	1 (2,3%)		2,361 (0,30-18,7)	14 (1,5%)
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>	77±19	86±21	0,009	NA	77±19
Mediana	74	88			75
P 25 / P 75	64 / 86	73 / 100			65 / 88
<b>TA sistólica (mmHg)</b>	148±30	143±29			0,258
Mediana	146	138	146		
P 525 / P 75	128 / 167	120 / 160	127 / 167		
<b>TA diastólica (mmHg)</b>	87±17	84±20	0,385	NA	
Mediana	85	80			85
P 25 / P 75	76 / 98	70 / 98			75 / 98

NA - não se aplica

### III.10.5. Fármacos em fase aguda e prescrição na alta

Os fármacos desempenham importante papel no tratamento da doença coronária aguda, reconhecendo-se a alguns deles um papel favorável sobre o prognóstico. Entre estes, a terapêutica fibrinolítica e os antitrombóticos em geral ocupam um lugar particular.

Como pode ver-se na Tabela III.10.7. a taxa de reperfusão com fibrinolíticos ainda que menor nos doentes falecidos, não difere de forma estatisticamente significativa da que se regista nos sobreviventes. O mesmo se passa com a utilização de aspirina, heparinas e inibidores dos recetores das GP IIb/IIIa. Pelo contrário, os doentes falecidos receberam em menor número clopidogrel (45,2% versus 64,3%; p=0,012) refletindo uma menor taxa de revascularização como adiante se discrimina.

Também em menor número foram utilizados os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos (62,8% nos falecidos versus 83,2% nos sobreviventes; p<0,001), sendo os valores para as estatinas marginalmente diferentes (69,8% nos falecidos versus 81,5% nos sobreviventes; p=0,056). A taxa de utilização de IECAs é semelhante.

Este perfil mantém-se na prescrição no momento da alta hospitalar, perdendo-se a diferença que em agudo havia no uso de clopidogrel, mantendo-se uma menor utilização de bloqueadores β-adrenérgicos (63,2% versus 79,7%; p=0,014) e de estatinas (71,1% versus 85,8%; p=0,012).

A menor utilização de fármacos de reconhecido benefício prognóstico pode traduzir uma atitude de prudência perante doentes mais idosos e frágeis, mais expostos às iatrogenias e complicações.

**Tabela III.10.7.** Utilização dos fármacos com influência sobre o prognóstico, administrados na fase aguda e prescritos na alta hospitalar, relação com risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
<b>FASE AGUDA</b>					
Fibrinólise (EAMCST)	64,8%	53,8%	0,270	0,51 (0,22-1,17)	247 (64,5%)
Aspirina	901 (98,3%)	41 (97,6%)	0,536	1,37 (0,18-10,6)	942 (98,2%)
Clopidogrel	588 (64,3%)	19 (45,2%)	0,012	2,18 (1,17-4,06)	607 (63,4%)
Inib. recetores GP IIb/IIIa	222 (24,2%)	9 (20,9%)	0,623	1,21(0,57-2,55)	231 (24,1%)
Bloq β-adrenérgicos	765 (83,2%)	27 (62,8%)	<0,001	2,94(1,55-2,59)	792 (82,3%)
IECAs	595 (64,8%)	29 (67,4%)	0,724	0,89 (0,46-1,71)	624 (64,9%)
Estatinas	747 (81,5%)	30 (69,8%)	0,056	1,90 (0,97-3,73)	777 (80,9%)
<b>PRESCRIÇÃO NA ALTA</b>					
Aspirina	814 (92,5%)	36 (97,3%)	0,512	0,34 (0,05-2,54)	850 (92,7%)
Clopidogrel	515 (59,5%)	17 (44,7%)	0,267	0,53 (0,27-1,02)	532 (58,9%)
Bloq β-adrenérgicos	704 (79,7%)	24 (63,2%)	0,014	2,29 (1,16-4,52)	728 (79,0%)
IECAs	497 (56,3%)	26 (68,4%)	0,141	0,59 (0,29-1,19)	523 (56,8%)
Estatinas	756 (85,8%)	27 (71,1%)	0,012	2,46 (1,19-5,09)	783 (85,2%)

NA - não se aplica

### III.10.6. Angiografia coronária, revascularização miocárdica e função ventricular

A realização de angiografia coronária é um passo importante na história destes doentes. Independentemente de culminar ou não numa intervenção de revascularização, é certo que a população que é sujeita a este procedimento tem habitualmente melhor prognóstico, como ainda recentemente um importante estudo mostrou<sup>[76]</sup> e como nós próprios ao longo do presente trabalho procuraremos mostrar [capítulo III.12 e capítulo III.13].

Em centros sem capacidade para realizar angiografia este problema é mais agudo, na medida em que os doentes estão mais sujeitos a uma seleção com base em critérios de natureza clínica, seleção esta potencialmente falível.

O número de doentes que em fase aguda realiza cateterismo cardíaco é percentualmente metade no grupo de falecidos, quando se compara com os sobreviventes (25,6% versus 53,2%;  $p < 0,001$ ) e nos doentes submetidos a angiografia a complexidade lesional é de superior gravidade nos falecidos, verificando-se três vezes mais casos de doença de 3 vasos e tronco comum da coronária esquerda (63,6% versus 21,7%) (Tabela III.10.8.).

Este desequilíbrio tem uma consequência adicional: 11,6% da população de doentes falecidos foram submetidos a revascularização, enquanto este valor foi de 39,0% nos sobreviventes ( $p < 0,001$ ). Mesmo quando se considera unicamente os doentes que realizaram angiografia, os doentes revascularizados representam 36,4% nos falecidos e 66,7% nos sobreviventes ( $p = 0,051$ ). Esta diferença, no limiar da significância, atesta a elevada complexidade da sua doença coronária, já que, apesar de ser muito superior a taxa de doentes com doença de 3 vasos e TCCE, a taxa de revascularização é menor. Trata-se habitualmente de uma população com doença muito grave e muitas vezes sem soluções de revascularização.

**Tabela III.10.8.** Utilização de uma estratégia invasiva com recurso à realização de angiografia coronária e revascularização miocárdica e risco de morte. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
Angiografia realizada	489 (53,2%)	11 (25,6%)	<0,001	0,30 (0,15-0,61)	500 (51,9%)
Angiografia diferida	96 (10,4%)	30 (69,8%)		NA	98 (10,2%)
Angiografia não realizada	335 (36,4%)	2 (4,7%)		NA	365 (37,9%)
Distribuição lesional					
Sem lesões	60 (12,3%)	0	0,012	NA	60 (12,0%)
Doença 1 vaso	224 (45,8%)	3 (27,3%)		NA	227 (15,4%)
Doença de 2 vasos	99 (20,2%)	1 (9,1%)		NA	100 (20,0%)
Doença de 3 vasos/TCCE	106 (21,7%)	7 (63,6%)		NA	113 (22,6%)
Revascularização (doentes submetidos a angiografia)	326 (66,7%)	4 (36,4%)	0,051	0,29 (0,08-0,99)	330 (66,0%)
Revascularização (população global)	359 (39,0%)	5 (11,6%)	<0,001	0,21 (0,08-0,53)	364 (37,8%)

NA - não se aplica

### Função ventricular esquerda

A maior complexidade da doença coronária nos doentes que vieram a falecer após alta tem uma consequência clara sobre o estado da função ventricular. No grupo de doentes falecidos apenas 37,5% se mantiveram em classe I de KK, valor esse que foi de 75,3% nos sobreviventes ( $p < 0,001$ ) o que atesta bem da gravidade destes doentes. Além disso, a percentagem de doentes classificados por métodos de imagem como tendo má função foi de 16,3% no grupo de falecido contra apenas 5,1% no grupo sobrevivente ( $p = 0,002$ ) (Tabela III.10.9.).

**Tabela III.10.9.** Análise comparativa da função ventricular esquerda e risco de morte, entre o grupo de sobreviventes e o grupo de falecidos. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
Classe KK máxima					
I	693 (75,3%)	16 (37,2%)	<0,001	referência	709 (73,6%)
II	156 (17,0%)	17 (39,5%)		4,72 (2,33-9,55)	173 (18,0%)
III	36 (3,9%)	6 (14,0%)		7,22 (2,67-19,55)	42 (4,4%)
IV	35 (3,8%)	4 (9,3%)		4,95 (1,57-15,59)	39 (4,0%)
Avaliação complementar					
Não avaliada	82 (8,9%)	5 (11,6%)	0,002	referência	87 (9,0%)
Boa função	642 (69,8%)	19 (44,2%)		0,48 (0,18-1,33)	661 (68,6%)
Função Razoável	149 (16,2%)	12 (27,9%)		1,32 (0,45-3,89)	161 (16,7%)
Má função	47 (5,1%)	7 (16,3%)		2,44 (0,73-8,13)	54 (5,6%)

### III.10.7. Score de risco (GRACE)

O score GRACE resume, numa ferramenta simples de usar, algumas características com grande valor discriminante na avaliação do risco individual em doentes com SCA. Na presente série a distribuição pelos três níveis de risco é muito diferente nos dois grupos, com 93,3% dos doentes falecidos classificados em alto risco, valor que é de 69,8% nos sobreviventes ( $p = 0,005$ ). O valor médio é significativamente diferente ( $213 \pm 31$  nos falecidos e  $163 \pm 35$  nos sobreviventes;  $p < 0,001$ ) (Tabela III.10.10.).

**Tabela III.10.10.** Análise comparativa do Score GRACE e risco de morte, nas população de doentes sobreviventes e no grupo de doentes falecidos. Análise comparativa entre o grupo de doentes sobreviventes e o grupo de falecidos

	Sobrevivente N=920	Falecidos N=43	Valor p	OR IC 95%	População Global N=963
Valor médio	163±35	213±31	<0,001	NA	165±36
Baixo risco	64 (7,0%)	1 (2,3%)	0,005	Referência	65 (6,7%)
Risco intermédio	214 (23,3%)	2 (4,7%)		0,60 (0,05-6,70)	216 (22,4%)
Alto risco	642 (69,8%)	40 (93,0%)		3,99 (0,54-29,50)	682 (70,8%)

NA - não se aplica

### III.10.8. Resumo

A análise dos dados de comparação entre os doentes que faleceram e os sobreviventes, mostra de forma clara que os doentes que vieram a falecer após alta se distinguem dos restantes e várias são as características que os separam:

- predomínio do género feminino e média de idades superior em cerca de dez anos;
- maior presença de diabetes *mellitus* insulino-tratada e carga aterosclerótica superior, traduzida por maior incidência de enfarte do miocárdio prévio;
- características de maior gravidade na admissão, traduzida por maior percentagem de doentes em classe de KK superior a I e FC mais rápida;
- *score* GRACE muito mais elevado;
- comportamento mais grave durante o internamento traduzido por maior taxa de doentes que evoluíram em classe de KK superior a I;
- doença coronária mais extensa traduzida por maior percentagem de doentes com doença de 3 vasos e TCCE.

Do ponto de vista da intervenção terapêutica regista-se que os doentes que vieram a falecer foram menos sujeitos a angiografia coronária, menos revascularização e foram também menos os doentes que tiveram alta sob terapêutica com bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e com estatinas.

Uma análise desenvolvida sobre os preditores de morte, procurando em análise multivariada os preditores independentes, é apresentada no capítulo III.12

### III.11. SCORES DE RISCO TRADICIONAIS

A identificação do risco individual, utilizando para o efeito alguns scores, é hoje uma prática comum. Esta prática é recomendada pelas *guidelines* europeias e o seu valor tem sido bem testado particularmente na fase aguda, procurando assim identificar os doentes com mais alto risco trombótico / isquémico, para os quais se exige uma estratégia mais agressiva.

Os scores mais usados e de aplicação em populações não selecionadas de doentes com SCA, são o *score* GRACE<sup>(9,77)</sup> *score* TIMI (versão EAMCSST e versão EAMSST)<sup>(7,8)</sup> e o *score* PURSUIT<sup>(10)</sup>. As variáveis que os compõem encontram-se discriminadas na Tabela III.11.1

Tabela III.11.1

SCORE	N=920	Horizonte	Risco previsto	Variáveis
TIMI	Enfarte sem $\uparrow$ ST	14 dias	Morte Re-enfarte Recorrência isquémica	Idade > 65 anos 1 de três fatores de risco Estenose coronária conhecida $\Delta$ ST na admissão Pelo menos 2 episódios de angina Aspirina nos 7 dias prévios Elevação de biomarcadores de necrose
TIMI	Enfarte com $\uparrow$ ST	30 dias	Morte	Idade 65 - 74 anos Idade $\geq$ 75 anos Diabetes ou HTA ou angina TA sistólica < 100 mmHg FC > 100 bpm Killip II - IV Peso < 67 Kg Enfarte anterior ou BCRE Tempo para R <sub>x</sub> > 4 horas
GRACE hospitalar	SCA ( 3 formas)	Intra-hospital	Morte	Idade (cada 10 anos) Classe Killip e Kimbal TA sistólica (cada 20 mmHg) Desvio de ST Paragem cardíaca na admissão Valor de creatinina Biomarcadores de necrose positivos Frequência cardíaca (cada 30 bpm)
GRACE follow-up	SCA ( 3 formas)	6 meses	Morte	Igual ao GRACE hospitalar a que se acrescenta: Revascularização não realizada
PURSUIT	SCA sem $\uparrow$ ST	30 dias	Morte ou enfarte	Idade > 50 Género masculino Angina III/IV 6 meses prévios FC > 100 bpm TA sistólica < 100 mmHg Sinais de insuficiência cardíaca Depressão ST

Estas ferramentas foram criadas e testadas para aplicação em fase aguda, pelo que a sua aplicabilidade em séries como a presente, que à partida excluem os doentes falecidos em fase aguda é, no mínimo, duvidosa.

Na presente análise os três *scores* foram divididos em oito grupos (octis de risco) por forma a facilitar a comparação entre eles, tendo por base a divisão do *score* TIMI. A divisão em oito grupos está pormenorizada na Tabela III.11.2.

O score GRACE foi dividido em 8 grupos da seguinte forma:

- valor máxima- valor mínimo)/8=(262-1)/8=32,6 que corresponde à amplitude de cada intervalo.

O score PURSUIT foi dividido em 8 grupos da seguinte forma:

- valor máximo - valor mínimo)/8=[20-0]/8=2,25 que corresponde à amplitude de cada intervalo.

**Tabela III.11.2.** Distribuição dos doentes (N=963) por grupos de risco correspondentes à partição dos scores TIMI, GRACE e PURSUIT em oito intervalos comparáveis (octis)

Octis de risco	TIMI		GRACEP		URSUIT	
	N	[%]	N	[%]	N	[%]
1	170	17,7%	4	0,4%	122	12,7%
2	254	26,4%	92	9,6%	2	0,2%
3	220	22,8%	296	30,7%	3	0,3%
4	129	13,4%	352	36,6%	28	2,9%
5	75	7,8%	170	17,7%	62	6,4%
6	45	4,7%	46	4,8%	327	34,0%
7	34	3,5%	3	0,3%	322	33,4%
8	36	3,7%	0	0,0%	97	10,1%

Score GRACE - valor de cada intervalo = 33,6; Score PURSUIT - valor de cada intervalo = 2,25

### III.11.1. Valor dos scores na identificação do doente em risco de morte após alta

A distribuição da população pelos oito grupos de cada score é muito heterogénea como mostra a Tabela III.11.3. na qual se pode ver, para cada um dos oito grupos de octis de risco, o número de sobreviventes e falecidos ao fim de um ano e as respetivas percentagens.

Enquanto nos scores TIMI e PURSUIT há um número significativo de doentes nos dois grupos de risco mais altos, no score GRACE praticamente não há doentes nestes dois grupos. Curiosamente passa-se algo de semelhante quando se analisam os dois grupos de risco mais baixo, em contraste com o que acontece nos outros dois classificadores.

Deste modo se pode concluir que com o score GRACE a dispersão é menor, concentrando os doentes nos grupos 3 a 6, o que pode contribuir para reforçar o poder discriminante deste classificador.

A distribuição da mortalidade nos oito grupos TIMI é quase linear, aumentando de forma gradual do primeiro para o último octil. Com o score GRACE o fenómeno é semelhante mas concentrado nos grupos de octis intermédios (3 a 6). Finalmente com o score PURSUIT a mortalidade está mais concentrada nos grupos de risco mais elevado. Estes comportamentos das distribuições dos doentes pelos 8 intervalos dos scores de risco que grosso modo descrevemos configuram linhas de tendência estatisticamente significativas (ver as probabilidades associadas aos respetivos testes do Qui-quadrado na Tabela III.11.3.).

**Tabela III.11.3.** Valor discriminativo dos score TIMI, GRACE e PURSUIT na previsão do risco de morte

Octis de risco	TIMI		GRACEP		URSUIT	
	Morte N (%)	Sobrevivência N (%)	Morte N (%)	Sobrevivência N (%)	Morte N (%)	Sobrevivência N (%)
1	3 (1,8)	167 (98,2)	0	4 (100,0)	1	121 (99,2)
2	9 (3,5)	245 (96,5)	0	92 (100,0)	0	2 (100,0)
3	11 (5,0)	209 (95,0)	3 (1,0)	293 (99,0)	0	3 (100,0)
4	7 (5,4)	122 (94,6)	8 (2,3)	344 (97,7)	0	28 (100,0)
5	2 (2,7)	73 (97,3)	23 (3,5)	147 (86,5)	1 (1,6)	61 (98,4)
6	2 (4,4)	43 (95,6)	9 (19,6)	37 (80,4)	7 (2,1)	320 (97,9)
7	4 (11,8)	30 (88,2)	0	3 (100,0)	24(4,8)	298 (95,2)
8	5 (13,9)	31 (86,1)	0	0	10 (10,3)	87 (89,7)
<b>Total</b>	43 (4,5)	920 (95,5)	43 (4,5)	920 (95,5)	43 (4,5)	920 (95,5)
<b>Valor de p <sup>(1)</sup></b>	0,002		<0,001		0,001	

Valor de p para o Teste Qui-quadrado para a tendência

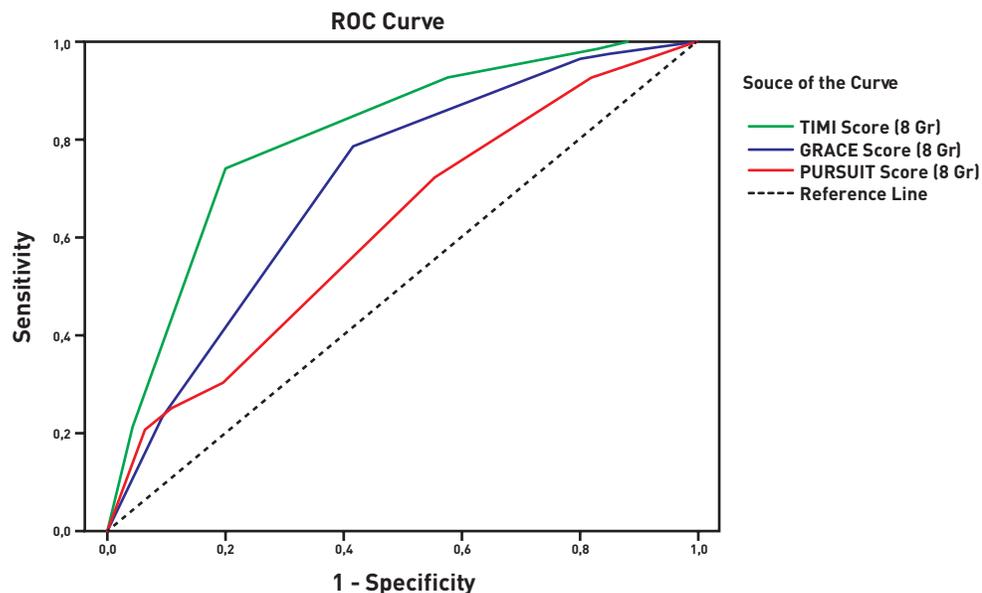
### CURVAS ROC

O valor discriminante de cada uma destas ferramentas pode ser determinado construindo para cada um dos scores uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic), correlacionando sensibilidade e especificidade e, deste modo, procurar o ponto ótimo, em que se harmoniza a melhor sensibilidade com a melhor especificidade. Por outras palavras a curva ROC não é mais do que a representação gráfica de uma relação entre os verdadeiros e os falsos positivos.

A análise das curvas ROC deve atender, em primeiro lugar, à linha oblíqua a traço-ponto que define a curva ROC de um qualquer sistema de score sem capacidade discriminante (neste caso do risco de morte); em segundo lugar, à maior ou menor proximidade da curva em consideração do ângulo superior esquerdo do gráfico a que corresponde o sistema de scores teórico com 100% de sensibilidade e especificidade.

O score GRACE é aquele cuja curva mais se afasta da linha e mais se aproxima do ângulo mencionado, evidenciando assim o maior poder discriminante dos três sistemas de scores. Uma medida muito usada para representar a capacidade discriminante de um sistema de prognóstico como estes de que vimos falando é a área sob a curva ROC (Figura III.11.1.). A Tabela III.11.4. mostra as estimativas das áreas sob cada uma das curvas dos sistemas de scores em consideração e os respetivos limites de confiança.

**Figura III.11.1** Curvas ROC dos **scores** em análise: GRACE, TIMI, PURSUIT, para identificar o risco de morte



**Tabela III.11.4.** Análise das curvas ROC para cada um dos scores considerados e respectivos valores

	AUC	LI do IC95%	LS do IC95%	Valor do p
<b>TIMI</b>	0,621	0,536	0,706	0,007
<b>GRACE</b>	0,805	0,743	0,867	<0,001
<b>PURSUIT</b>	0,709	0,639	0,780	<0,001

### II.11.2. Valor dos scores na identificação do doente em risco de morte e / ou enfarte do miocárdio após alta

A distribuição dos doentes pelos oito grupos de risco de cada um dos *scores*, quando consideramos este desfecho composto, não é diferente da análise anterior, com o alvo limitado à mortalidade.

Também nesta análise o *score* TIMI (Tabela III.11.5.) tem um comportamento linear, não tão marcado como na análise anterior, mas ainda assim os eventos distribuem-se de forma crescente, com uma tendência positiva em análise estatística.

O *score* GRACE (Tabela III.11.5.) volta a estar concentrado entre os grupos 3 e 6, com uma separação grupo a grupo muito marcada. O teste de Qui-quadrado mostra uma força estatística superior ( $p < 0,001$  contra 0,017 para TIMI e 0,012 para PURSUIT).

O poder discriminante do *score* PURSUIT (Tabela III.11.5.) é mais modesto, já que os eventos se concentram nos três grupos mais altos.

Nesta análise, a distribuição dos doentes pelos vários octis de risco (Tabelas III.11.6.) expressa nas respetivas percentagens não se afasta muito da que encontramos no caso anterior que considerava apenas o risco de morte. Todavia, quando construímos as curvas ROC a partir destes números observa-se alguma deterioração do respetivo poder discriminante, como iremos ver.

**Tabela III.11.5.** Valor discriminativo dos *score* TIMI, GRACE e PURSUIT na previsão do risco de morte ou enfarte do miocárdio

Octis de risco	TIMI		GRACE		PURSUIT	
	Com evento N (%)	Livre de evento N (%)	Com evento N (%)	Livre de evento N (%)	Com evento N (%)	Livre de evento N (%)
<b>1</b>	9 (5,5)	156 (94,5)	0	4 (100,0)	6 (5,0)	113 (95,0)
<b>2</b>	13 (5,3)	234 (94,7)	2 (2,1)	87 (97,9)	0	1 (100,0)
<b>3</b>	18 (8,3)	198 (91,7)	9 (3,1)	280 (96,9)	0	3 (100,0)
<b>4</b>	10 (8,1)	113 (91,9)	17 (5,0)	326 (95,0)	0	26 (100,0)
<b>5</b>	3 (4,2)	69 (95,8)	27 (16,6)	136 (83,4)	2 (3,3)	59 (96,7)
<b>6</b>	3 (6,8)	41 (93,2)	12 (26,7)	33 (73,3)	16 (5,0)	303 (95,0)
<b>7</b>	5 (14,7)	29 (85,3)	0	3 (100,0)	30 (9,6)	284 (90,4)
<b>8</b>	6 (17,1)	29 (82,9)	0	0	14 (14,0)	80 (86,0)
<b>Total</b>	67 (7,2)	869 (92,8)	67 (7,2)	869 (92,8)	67 (7,2)	869 (92,8)
<b>Valor de p <sup>(*)</sup></b>	0,017		<0,001		0,012	

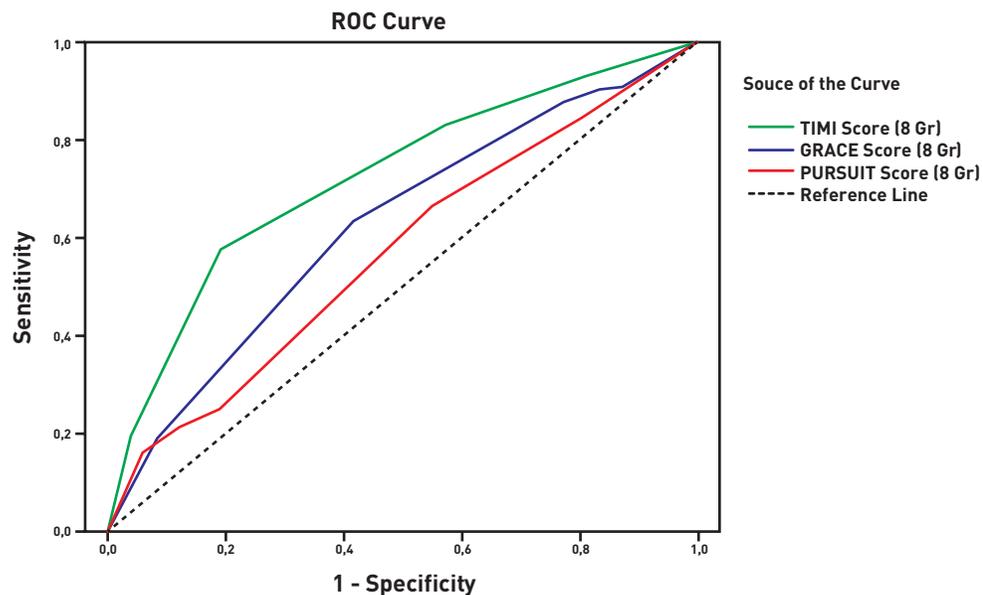
Valor de p para o Teste Qui-quadrado para a tendência

### CURVAS ROC

A capacidade discriminante traduzida nas curvas ROC deteriora-se nos três sistemas de *scores* neste ensaio em que empregamos um desfecho composto. Todavia, a ordenação deles pelo respetivo valor é idêntico (Figura III.11.2., Tabela III.11.6).

A análise das áreas sob cada curva confirmam o que a inspeção visual do gráfico indica: todas as áreas diminuíram, mantendo a mesma ordenação relativa. Seja na expressão gráfica ou na destes números, o primado do sistema GRACE mantém-se aqui.

**Figura III.11.2** Curvas ROC para os três *scores* em análise: GRACE, TIMI, PURSUIT, tendo por objetivo a capacidade para identificar o risco de morte e ou enfarte do miocárdio



**Tabela III.11.6.** Análise das curvas ROC para cada um dos *scores* considerados e respetivos valores

	AUC	LI do IC95%	LS do IC95%	Valor do p
TIMI	0,572	0,500	0,645	0,048
GRACE	0,723	0,657	0,789	<0,001
PURSUIT	0,627	0,558	0,697	0,001

### III.11.3. Análise de concordância dos *scores*

Um dos problemas relacionados com estas ferramentas de análise tem a ver com o facto de terem sido desenvolvidas com base em ensaios clínicos randomizados (TIMI e PURSUIT) ou registos multicêntricos de grande dimensão (GRACE), uns e outros nem sempre fieis à realidade em que vivemos. Para além da elevada seleção de doentes naquele tipo de ensaios, os registos, frequentemente realizados em centros académicos de nível terciário, utilizam populações que se afastam do chamado mundo real.

O comportamento do *score* GRACE, claramente superior aos restantes, ajuda a ilustrar esta ideia. Um aspeto adicional que vale a pena ter em conta em populações não selecionadas, como a nossa, é o nível de concordância entre os diferentes *scores*.

Com base no Índice Kappa, ferramenta estatística adequada a analisar o nível de concordância entre medidas e observações, procuramos o nível de concordância entre os três *scores* na nossa população.

Para interpretar os valores de K servimo-nos da seguinte escala semiquantitativa<sup>[78]</sup>:

Kappa	Tipo de Concordância
< 0.20	Má
0.20 - 0.39	Fraca
0.40 - 0.59	Moderada
0.60 - 0.79	Boa
0.80 - 1.00	Muito Boa

Em simultâneo usamos o Teste de McNemars-Bowker, um teste de qui-quadrado que se usa quando uma variável tem duas alternativas possíveis, permitindo verificar a simetria ou concordância das respostas.

### Score GRACE versus score PURSUIT

Os valores que estão apresentados na Tabela III.11.7., na diagonal, referem-se aos doentes em que houve concordância entre os dois *scores*, a qual se verifica apenas em 48.1% dos casos, sendo o índice K estimado em 0.25, traduzindo assim uma concordância fraca.

Entre os 500 indivíduos em que o risco foi discordante, em 409 (81.8%) o risco atribuído foi mais elevado pelo PURSUIT. Estas diferenças não são ocasionais como se comprova pelo Teste de McNemars-Bowker ( $p < 0,001$ ).

**Tabela III.11.7.** Níveis de concordância entre os *scores* GRACE e PURSUIT

Grau de Risco		PURSUIT			Total
		Baixo	Médio	Alto	
GRACE	Baixo	126	389	3	518
	Médio	2	260	17	279
	Alto	2	87	77	166
Total		130	736	97	963

Índice Kappa = 0.25

### Score GRACE versus score TIMI

Estas são as duas ferramentas mais utilizadas na prática clínica, em relação às quais se obteve os seguintes resultados (Tabela III.11.8.):

**Tabela III.11.8.** Níveis de concordância entre os scores GRACE e TIMI

Grau de Risco		TIMI			Total
		Baixo	Médio	Alto	
GRACE (Endpoint Fup)	Baixo	334	136	48	518
	Médio	89	108	82	279
	Alto	47	58	61	166
Total		470	302	191	963

Índice Kappa = 0,22

Os valores que estão apresentados na diagonal referem-se aos doentes em que houve concordância entre os dois *scores* a qual se verifica apenas em 52,2% dos casos, sendo o índice K estimado em 0,22, traduzindo assim uma concordância fraca.

Entre os 460 indivíduos em que o risco foi discordante, em 266 (57,6%) o risco atribuído foi mais elevado pelo TIMI (Teste de McNemars-Bowker,  $p=0,003$ ).

### Score PURSUIT versus score TIMI

Finalmente a comparação entre os *scores* PURSUIT e TIMI, ambos derivados de estudos clínicos randomizados realizados há mais de dez anos atrás, apresenta os seguintes resultados (Tabela III.11.9.): os valores que estão apresentados na diagonal referem-se aos doentes em que houve concordância entre os dois *scores*, a qual se verifica apenas em 44,7% dos casos, sendo o índice K estimado em 0,18, traduzindo assim uma concordância má.

Entre os 533 indivíduos em que o risco foi discordante, em 389 (73,0%) o risco atribuído foi mais elevado pelo PURSUIT (Teste de McNemars-Bowker,  $p<0,001$ ).

**Tabela III.11.9.** Níveis de concordância entre os scores TIMI e PURSUIT

Grau de Risco		TIMI			Total
		Baixo	Médio	Alto	
PURSUIT	Baixo	105	14	11	130
	Médio	353	264	119	736
	Alto	12	24	61	97
Total		470	302	191	963

Índice Kappa = 0,18

### III.11.4. Resumo

A criação de ferramentas para avaliação de risco baseadas em métodos estatísticos cada vez mais rigorosos, representa um indiscutível benefício da Medicina moderna. Esta nossa experiência confirma algumas considerações e dúvidas que postulamos.

- O valor destas ferramentas deve ser aferido para as populações nas quais são aplicadas, já que o seu valor relativo não é sobreponível.
- Na nossa experiência, aplicada a uma população com as características já explanadas, o grau de concordância entre os scores é globalmente fraco e, deste modo, o uso cruzado de scores deve ser evitado.
- Nesta população o *score* GRACE é o que apresenta o melhor desempenho na previsão da ocorrência de morte, com uma área sob a curva de 0,805 [(IC 95% 0,743 - 0,867)  $p<0,001$ ], ou de morte e/ou enfarte do miocárdio, com uma área sob a curva de 0,723 [(IC 95% 0,657 - 0,789)  $p<0,001$ ].

### III.12. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A DOZE MESES. PREDITORES DE RISCO DE MORTE

Na presente série 43 doentes (4,5%) faleceram após alta hospitalar. O perfil deste grupo de doentes foi analisada de forma detalhada no capítulo III.10, ficando claro que este grupo de doentes se distinguia dos sobreviventes por características várias, desde aspetos de natureza demográfica até ao grau de severidade da doença aterosclerótica.

Na presente secção procura-se identificar os preditores que se relacionam com a ocorrência de morte, tendo-se, para o efeito, construído curvas de sobrevivência nas quais se determina o tempo decorrido até ao evento. Para efeito de análise, os doentes sem evento foram censurados ao final de 12 meses.

O número de preditores que se configuram como podendo distinguir o grupo de falecidos é muito vasto, pelo que nos concentraremos naqueles que, pela sua natureza, podem ter um papel clínico relevante.

A metodologia estatística foi descrita no capítulo II.

#### III.12.1. Variáveis demográficas

##### Idade e género

Como se mostrou no capítulo IV.10 os doentes que faleceram eram cerca de 10 anos mais idosos que os doentes sobreviventes. Quando se dividem os doentes por grupos etários (< 55; 55-64; 65-74; 75-84; ≥ 85 anos) obtém-se um resultado claro, traduzido por um salto no nível de risco a partir dos 75 anos de idade. Esta tendência para um aumento de mortalidade com a progressão da idade é estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Tabela III.12.1 e Figura III.12.1).

**Tabela III.12.1.** Análise de sobrevivência Taxa de eventos e estimativa do risco relativo analisado por grupo etário (intervalos de dez anos)

Idade (anos)	Total	Eventos	Censuras	HR (IC 95%)	
< 55	195	0	195	100,0%	NA
55-64	215	3	212	98,6%	0,153 (0,031 - 0,761)
65-74	280	11	269	96,1%	0,436 (0,121 - 1,565)
75-84	228	24	204	89,5%	1,217 (0,366 - 4,051)
≥ 85	31	3	28	90,3%	referência
<b>Total</b>	<b>949</b>	<b>41</b>	<b>908</b>	<b>95,7%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

NA - não se aplica

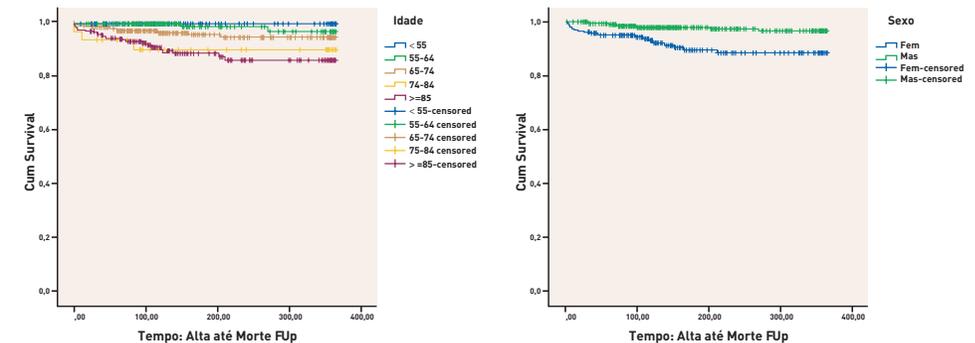
Na análise considerando o efeito do género destaca-se uma mortalidade quase quatro vezes superior na mulher [HR 3,261 (IC 95% 1,791 - 5,938)] quando se compara com o homem [HR 0,307 (IC 95% 0,168 - 0,558)], com uma separação muito precoce das curvas de sobrevivência, diferença esta estatisticamente significativa (Tabela III.12.2 e Figura III.12.1.).

**Tabela III.12.2.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado por género

Género	Total	Eventos	Censuras	HR (IC 95%)	
Feminino	251	23	228	90,8%	3,261 (1,791 - 5,938)
Masculino	712	20	692	97,2%	0,307 (0,168 - 0,558)
<b>Total</b>	<b>963</b>	<b>43</b>	<b>920</b>	<b>95,5%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Figura III.12.1** Análise de sobrevivência. Impacte da idade (à esquerda) e género (à direita)



#### III.12.2. Variáveis da história clínica progressa

Para além dos tradicionais fatores de risco para doença coronária, os quais condicionam o acelerar do processo aterosclerótico, as manifestações clínicas de doença aterosclerótica são muito mais importantes pela sua objetividade. À exceção do acidente isquémico transitório e da angina instável, nem sempre fáceis de precisar, o acidente vascular cerebral, o enfarte agudo do miocárdio, a doença arterial periférica e os procedimentos de revascularização, são formas muito precisas de objetivar a doença aterosclerótica e daí os termos usado nesta análise de preditores de risco. A presença de qualquer um destes indicadores foi designada por carga aterosclerótica.

##### Carga aterosclerótica prévia

A história da doença aterosclerótica é marcada pela sucessão de eventos, os quais vão sucessivamente ensombrando o prognóstico. Após cada evento o risco aumenta e a ocorrência de novos episódios, no mesmo ou em território vascular diferente, marca negativamente a história destes doentes. Habitualmente de natureza aterotrombótica, os novos eventos podem resultar apenas da progressão da doença, como é o caso da doença arterial periférica.

Com base na história clínica consideramos a presença de uma carga aterosclerótica quando pelo menos um elemento estava presente: enfarte do miocárdio, intervenção coronária percutânea ou cirúrgica, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica. Para cada doente foi apenas considerado um único componente.

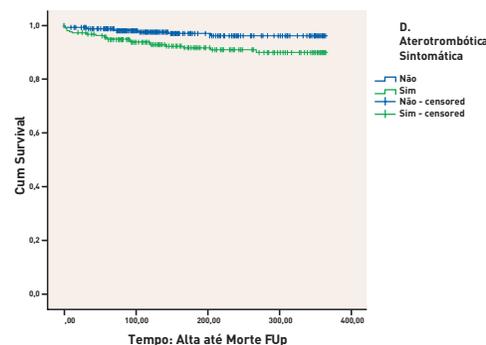
Como se vê na Tabela III.12.3., a presença de manifestações prévias de doença aterosclerótica separa os doentes em relação ao risco de morte, sendo este cerca de duas vezes e meia superior nos doentes com história positiva [HR 2,645 (IC 95% 1,441-4,853; p=0,001)]. As curvas de sobrevivência separam-se muito precocemente, mostrando como as populações são diferentes quando se dividem em função da presença ou não de carga aterosclerótica prévia (Figura III.12.2.).

**Tabela III.12.3.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da presença de manifestações prévias de doença aterosclerótica

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
Carga aterosclerótica (Não)	642	18	2,8%	624	97,2%	Referência
Carga aterosclerótica (Sim)	321	25	7,8%	296	92,2%	2,645 (1,441 - 4,853)
<b>Total</b>	<b>963</b>	<b>43</b>	<b>4,5%</b>	<b>920</b>	<b>95,5%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,001

**Figura III.12.2.** Análise de sobrevivência. Impacte da história prévia de doença aterosclerótica



Este resultado deriva do marcado impacte que a história prévia de enfarte do miocárdio tem. Os doentes com enfarte prévio têm uma mortalidade de 9,7% contra 3,5% dos restantes [HR 2,636 (IC 95% 1,41 - 4,94) p=0,002], não se registando diferenças quando se considera isoladamente a história de revascularização miocárdica prévia, ou de acidente vascular cerebral. A história de doença arterial periférica tem um valor marginal, condicionado por uma prevalência baixa. Neste universo de doentes apenas 35 (3,6%) apresentam este elemento aterotrombótico na sua história pregressa, dos quais 11,4% viriam a falecer no seguimento, contra apenas 4,2% nos doentes restantes [HR 2,73 (IC 95% 0,97 - 7,63) p=0,047].

### III.12.3. Terapêutica farmacológica prévia

A terapêutica farmacológica a que os doentes estão sujeitos fornecem indicadores que devem ser valorizados e devidamente pesados na avaliação destes doentes, não só pela indicação que dão sobre eventual história prévia, mas também porque eles próprios podem ter efeitos de proteção que vale a pena considerar.

Analizados os quatro grandes grupos de fármacos com influência conhecida sobre o prognóstico da doença aterosclerótica, registam-se algumas diferenças que vamos relatar. Estas diferenças dão-se em relação aos doentes que previamente estavam medicados com *aspirina* ou sob IECAs, não havendo qualquer impacte aparente em relação à utilização prévia de bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos ou de estatinas. Naturalmente que não há qualquer avaliação sobre a eficácia farmacológica dos fármacos ou de aderência dos doentes, registando-se apenas o fato de estarem, ou não, medicados com os referidos fármacos, de acordo com as prescrições no momento da admissão.

Cada um à sua maneira, a história da utilização de *aspirina* ou de IECA, antes do episódio agudo, separa os doentes falecidos dos sobreviventes, sendo a explicação mais plausível a relação, quer da *aspirina*, quer dos IECAs, com a carga aterosclerótica que os doentes podem apresentar (Tabelas III.12.4 e III.12.5. Figura III.12.3.). Os doentes sob *aspirina* têm um risco de morte três vezes superior [HR 3,513 (IC 95% 1,931 - 6,391) p<0,001] e sob IECAs duas vezes e meia superior [HR 2,530 (IC 95% 1,385 - 4,621) p = 0,002].

**Tabela III.12.4.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da exposição prévia à aspirina

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
Aspirina prévia (Não)	760	22	2,9%	738	97,1%	Referência
Aspirina prévia (Sim)	203	21	10,3%	182	89,7%	3,513 (1,931 - 6,391)
<b>Total</b>	<b>963</b>	<b>43</b>	<b>4,5%</b>	<b>920</b>	<b>95,5%</b>	

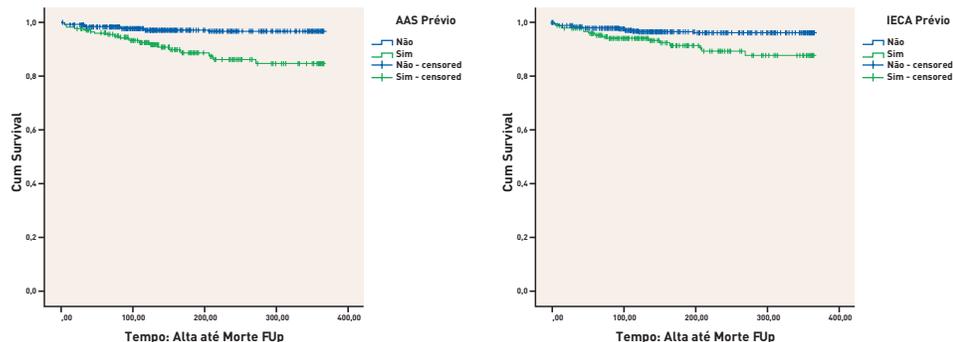
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Tabela III.12.5.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da exposição prévia aos IECAs

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
IECAs prévio (Não)	738	24	3,3%	714	96,7%	Referência
IECAs prévio (Sim)	225	19	8,4%	206	91,6%	2,530 (1,385 - 4,621)
<b>Total</b>	<b>963</b>	<b>43</b>	<b>4,5%</b>	<b>920</b>	<b>95,5%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência = 0,002

**Figura III.12.3** Análise de sobrevivência. Impacte da exposição prévia à aspirina (à esquerda) ou IECAs (à direita)



A presença da *aspirina* é um fator conhecido e estudado, particularmente após a publicação do *score* TIMI<sup>[7]</sup> no qual o uso de *aspirina*, nos sete dias anteriores ao evento agudo, é pontuado.

Um grupo sueco, analisando os dados do registo RIKS-HIA, mostrou uma nítida associação, estatisticamente independente, entre a medicação prévia e a maior probabilidade de ocorrer enfarte sem supradesnivelamento de ST em detrimento do enfarte com supradesnivelamento de ST, traduzindo a presença de uma doença coronária mais extensa<sup>[79]</sup>.

### III.12.4. Características clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais na admissão

A forma de apresentação e o estado clínico no momento da admissão são reconhecidos, praticamente desde a criação das unidades coronárias, como tendo peso sobre o prognóstico dos pacientes. A classificação de KK ainda hoje continua a ser vista como uma forma muito simples, mas carregada de informação, nos doentes com enfarte do miocárdio. Os valores da pressão arterial e da frequência cardíaca e mais recentemente alguns valores laboratoriais, fazem parte da avaliação e são determinantes para uma valorização e qualificação clínicas realizadas por rotina nos momentos iniciais após admissão.

#### Classificação de Killip-Kimbal

Apesar da sua simplicidade esta classificação separa de imediato os doentes em estado de choque cardiogénico, os quais requerem uma abordagem muito particular e identifica os doentes com sinais de insuficiência cardíaca, os quais têm também uma carga prognóstica particular.

Os nossos doentes foram classificados e divididos pelas quatro classes, tendo ainda, para efeitos de análise, sido divididos em classe I versus restantes (II+III+IV).

Os resultados não surpreendem mostrando uma nítida separação entre os doentes que se apresentam sem sinais de deterioração hemodinâmica versus os restantes. Nesta análise, a classe II surge como a classe com pior prognóstico, ao contrário do que se poderia esperar, com um risco de morte ao final de 12 meses cerca de cinco vezes superior [HR 4,858 (IC 95%

2,573 - 9,173)] (Tabela III.12.6. Figura III.12.4.). Contudo, importa recordar que esta população de doentes está expurgada dos doentes que faleceram e outros que pela sua maior gravidade foram transferidos para outras instituições. O número de doentes nas classes III e IV é muito pequeno e consequentemente, o número de eventos não pesam apreciavelmente no valor de *p* obtido na comparação das curvas. Procurando otimizar a informação verificamos que a separação em dois grupos, com manifestações de insuficiência cardíaca (classes de KK II+III+IV) ou sem essas manifestações (classe KK I), os primeiros têm um risco de morte quatro vezes superior [HR 3,930 (IC 95% 2,132 - 7,242) *p* < 0,001] (Tabela III.12.7. Figura III.12.4.)

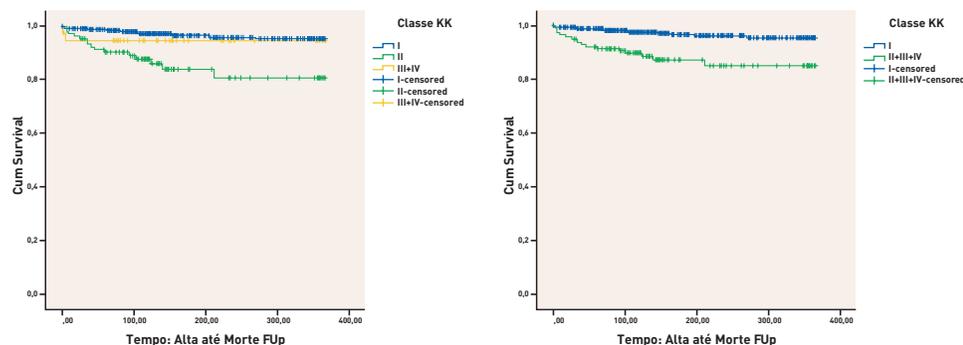
**Tabela III.12.6.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da classe de Killip e Kimbal na admissão

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
<b>Classe I</b>	824	26	3,2%	798	96,8%	Referência
<b>Classe II</b>	102	15	14,7%	87	85,3%	4,858 (2,573 - 9,173)
<b>Classe III</b>	23	1	4,3%	22	95,7%	1,274 (0,173 - 9,392)
<b>Classe IV</b>	14	1	7,1%	13	92,9%	2,205 (0,299 - 15,256)
<b>Total</b>	963	43	4,5%	920	95,5%	
<b>p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência &lt;0,001</b>						

**Tabela III.12.7.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da classe de Killip e Kimbal na admissão, agrupados de forma dicotómica, com ou sem insuficiência cardíaca (classe II+III+IV versus classe I)

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
<b>Classe I</b>	824	26	3,2%	798	96,8%	Referência
<b>Classes II+III+IV</b>	139	17	12,2%	122	87,8%	3,930 (2,132 - 7,242)
<b>Total</b>	963	43	4,5%	920	95,5%	
<b>p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência &lt;0,001</b>						

**Figura III.12.4** Análise de sobrevivência. Análise do efeito da classe Killip e Kimbal no momento da admissão. À esquerda representam-se as curvas de sobrevivência por cada classe de Killip e Kimbal e à direita o doentes são divididos em dois grupos (I versus I+II+III)



À esquerda representam-se as curvas de sobrevivência por cada classe de Killip e Kimbal e à direita o doentes são divididos em dois grupos (I versus I+II+III)

### Valor de pressão arterial sistólica na admissão

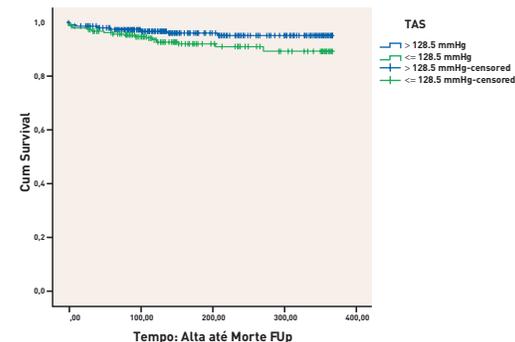
Um dado clássico na avaliação clínica na admissão dos doentes com enfarte do miocárdio, a pressão arterial sistólica apresenta, na presente série, valores médios semelhantes quando se comparam falecidos e sobreviventes. Na análise da curva ROC o valor 128,5 mmHg foi o que melhor separou os doentes sobreviventes dos falecidos. Nos doentes com valores inferiores a 128,5 mmHg o risco de morte é duas vezes superior [2,041 (IC 95% 1,114 - 3,742) p=0,018] (Tabela III.12.8 e Figura III.12.5).

**Tabela III.12.8.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da pressão arterial sistólica na admissão

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
TA > 128.5 mmHg	689	25	3,6%	664	96,4%	Referência
TA ≤ 128.5 mmHg	241	18	7,5%	223	92,5%	2,041 (1,114 - 3,742)
Total	930	43	4,6%	887	95,4%	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,018

**Figura III.12.5.** Análise de sobrevivência. Análise do efeito da pressão arterial sistólica determinada no momento da admissão



### Valor de frequência cardíaca na admissão

Cada vez mais valorizada na avaliação dos doentes com doença cardíaca isquêmica graças a alguns estudos recentes<sup>[80,81]</sup> a frequência cardíaca na admissão é cerca de 10 bpm mais rápida nos doentes que vieram a falecer. A análise da curva ROC mostrou que a melhor separação entre falecidos e sobreviventes se faz nos 85 bpm, sendo o risco de morte, acima deste valor, três vezes superior [HR 3,389 (IC 95% 1,857 - 6,188) p < 0,001] (Tabela III.12.9 e Figura III.12.6).

**Tabela III.12.9.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da frequência cardíaca na admissão, segundo o valor de corte que melhor separa as populações

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
< 85 bpm	650	19	2,9%	631	97,1%	Referência
≥ 85 bpm	251	24	9,6%	227	90,4%	3,389 (1,857 - 6,188)
Total	901	43	4,8%	858	95,2%	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

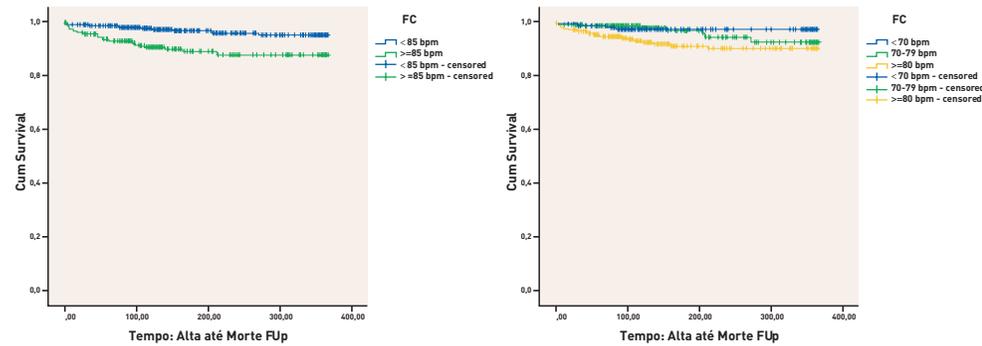
**Tabela III.12.10.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da frequência cardíaca na admissão tendo a população sido dividida em três grupos

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
< 70 bpm	297	7	2,4%	290	97,6%	Referência
70 - 79 bpm	236	8	3,4%	228	96,6%	1,410 (0,511 - 3,889)
≥ 80 bpm	368	28	7,6%	340	92,4%	3,250 (1,419 - 7,440)
Total	901	43	4,8%	858	95,2%	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,004

A divisão da população em três grupos (< 70; 70 - 79; ≥ 80 bpm) mostra um claro gradiente de risco, o qual oscila entre 2.4% para os doentes com a frequência cardíaca mais baixa, até 7,6% nos doentes que se apresentam com frequência ≥ 80 bpm [HR 3,250 (IC 95% 1,419 - 7,440) p <0,001] (Tabela III.12.10 Figura III.12.6).

**Figura III.12.6.** Análise de sobrevivência. Análise do efeito da frequência cardíaca avaliada no momento da admissão



### Função renal, depuração da creatinina (taxa de filtração glomerular)

A disfunção renal é hoje um dos principais parâmetros para avaliação do risco em doentes com doença aterosclerótica, não só nas suas formas agudas, bem como nas formas crônicas<sup>[82]</sup> Para além do risco direto que representa, a disfunção renal tem ainda implicações indiretas devido à modificação da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, em especial dos antitrombóticos, com graves consequências sobre o risco hemorrágico<sup>[83]</sup>.

A TFG é cerca de 30 ml/min mais baixa nos doentes falecidos. A análise de curvas ROC mostra que a melhor separação se faz-se em 71.79 ml/min, valor este que nos serviu de valor de corte para uma análise comparativa de dois grupos. Contudo, também realizamos outra dividindo os doentes em três grupos (≤ 50; 51 - 70; > 70 ml/min).

Os resultados são muito expressivos, mostrando como a disfunção renal desempenha um papel crucial na avaliação do risco dos doentes com SCA. Uma simples divisão em dois grupos, separados segundo o valor de 71,79 ml/min, o risco de morte separa-se de uma forma notável (Tabelas III.12.11 e III.12.12 Figura III.12.7).

A divisão em três grupos de acordo com o valor da TFG, mostra um gradiente crescente de risco, com máximo valor nos doentes com TFG < 50 ml/m (Tabela III.12.12. e Figura III.12.7).

**Tabela III.12.11.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da TFG na admissão. A análise processou-se de uma forma dicotômica tendo em conta o valor de corte que melhor separa as populações

	Total	EventosC	ensuras	HR (IC 95%)		
> 71,79 ml/min	545	3	0,6%	542	99,4%	Referência
≤ 71,79 ml/min	311	33	10,6%	278	89,4%	19,943 [6,116 - 65,033]
<b>Total</b>	<b>856</b>	<b>36</b>	<b>4,2%</b>	<b>820</b>	<b>95,8%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

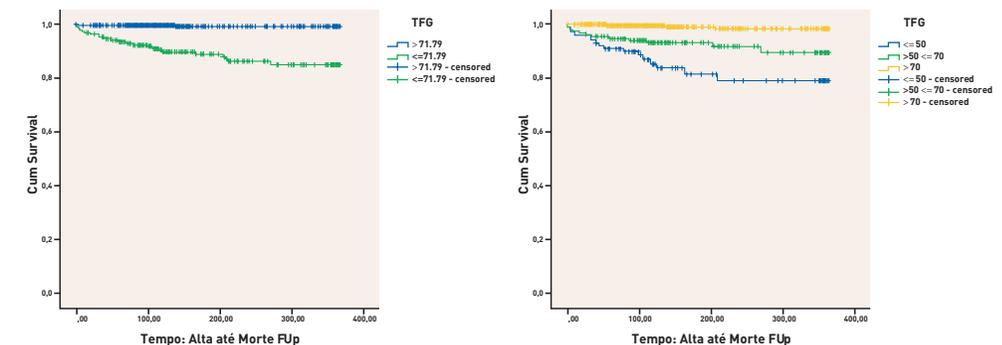
Entre os 545 doentes com função renal conservada apenas faleceram 3 (0,6%) enquanto dos restantes viriam a falecer 33 indivíduos (10,6%) o que representa um risco relativo na ordem das vinte vezes superior [HR 19,943 (IC 95% 6,116 - 65,033) p<0,001] (Tabela III.12.12 e Figura III.12.7).

**Tabela III.12.1.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da TFG na admissão. A análise processou-se dividindo a população em três grupos homogêneos

	Total	EventosC	ensuras	HR (IC 95%)		
< 50 ml/min	99	16	16,2%	83	83,8%	15,694 [6,139 - 40,120]
51 - 70 ml/min	186	14	7,5%	172	92,5%	7,327 [2,815 - 19,070]
> 70 ml/min	571	6	1,1%	565	98,9%	Referência
<b>Total</b>	<b>856</b>	<b>36</b>	<b>4,2%</b>	<b>820</b>	<b>95,8%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Figura III.12.7.** Análise de sobrevivência. Análise do efeito da Taxa de Filtração Glomerular na admissão. À esquerda: análise dicotômica com valor de corte 71,79 ml/m. À direita: amostra dividida em três grupos (≤ 50; 51 - 70; > 70 ml/min).



### Valor da hemoglobina na admissão

O reconhecimento da hemorragia como um dos mais nefastos acontecimentos no contexto das SCA, levou a que se identificassem características que a fizessem prever. Os trabalhos com base no registo GRACE<sup>[84]</sup> vieram dar um importante contributo ao nosso conhecimento neste campo e muita da nossa abordagem baseia-se nessa informação.

O simples valor da hemoglobina tem peso prognóstico. Muito recentemente, Igor Mrdovic e cols<sup>[85]</sup> mostraram o valor independente da hemoglobina na admissão (considerando um valor <12,5 g/l) em doentes com EAMCST tratados com angioplastia primária, tendo aquele valor sido incluído no modelo que o autor desenvolveu para previsão do risco de hemorragia.

A anemia como fator de risco independente para morte em doentes com SCA tem sido demonstrado e o seu valor pode persistir mesmo quando é incluída no modelo de previsão de risco de GRACE, como demonstrou um conhecido grupo francês<sup>[86]</sup>.

Na nossa série, os doentes que faleceram apresentavam um valor de hemoglobina cerca de 1,5 g/dl mais baixo que os sobreviventes, apesar do seu valor médio se encontrar ainda numa faixa de valor aceitável (12,7 g/dl). A análise da curva ROC mostrou que o valor de separação se situava nos 14 g/dl, pelo que dividimos a população de uma forma dicotómica tendo por base aquele valor (Tabela III.12.13 e Figura III.12.8.) e ainda em três grupos homogêneos ( $\leq 10$ ;  $>10$  e  $< 14$ ;  $> 14$  g/dl) (Tabela III.12.14 e Figura III.12.8.).

**Tabela III.12.13.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da hemoglobina na admissão. A análise processou-se de uma forma dicotómica tendo em conta o valor de corte que melhor separa as populações

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
> 14 g/l	517	7	1,4%	510	98,6%	referência
≤ 14 g/l	367	32	8,7%	335	91,3%	6,435 [2,840 - 14,579]
<b>Total</b>	<b>884</b>	<b>39</b>	<b>4,4%</b>	<b>845</b>	<b>95,6%</b>	

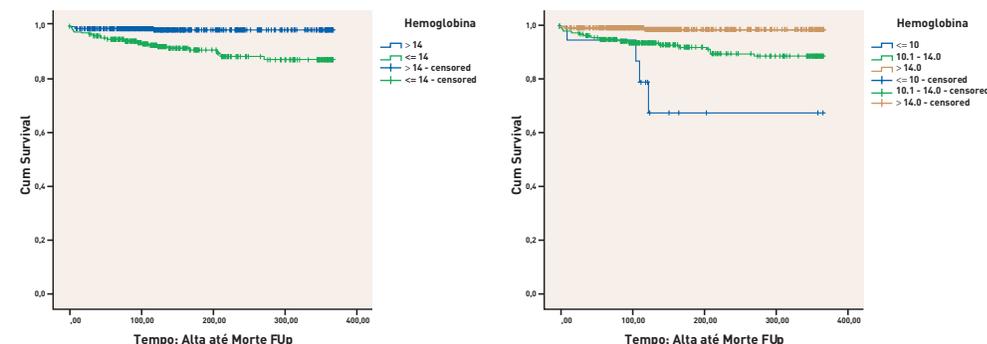
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Tabela III.12.14.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da hemoglobina na admissão. A análise processou-se dividindo a população em três grupos homogêneos

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
≤ 10 g/l	18	4	22,2%	14	77,8%	17,820 [5,209 - 60,963]
10,1 - 14,0 g/l	349	28	8,0%	321	92,0%	5,894 [2,574 - 13,495]
> 14,0 g/l	517	7	1,4%	510	98,6%	referência
<b>Total</b>	<b>884</b>	<b>39</b>	<b>4,4%</b>	<b>845</b>	<b>95,6%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Figura III.12.8** Análise de sobrevivência. Análise do efeito do valor de hemoglobina na admissão. À esquerda: análise dicotómica com valor de corte 14 g/l. À direita: análise com amostra dividida em 3 grupos ( $\leq 10$ ;  $>10$  e  $< 14$ ;  $> 14$  g/dl).



A simples divisão pelo valor de corte de 14,0 g/l separa de forma marcada o risco de morte, o qual é 6 vezes mais alto nos doentes com valor de hemoglobina mais baixo (Tabela III.12.13 e Figura III.12.8.).

A diferença nas curvas de sobrevivência são expressivas mostrando como os grupos se separaram, chegando o risco de morte a ser 17 vezes superior nos doentes com valor de hemoglobina  $\leq 10$  g/l [HR 17,820 (IC 95% 5,209 - 60,963)  $p < 0,001$ ] e cerca de 6 vezes superior no grupo com hemoglobina entre 10,1 g/l e 14,0 g/l [HR 5,894 (IC 95% 2,574 - 13,495)  $p < 0,001$ ] (Tabela III.12.14. e Figura III.12.8.).

### III.12.5. Impacte da intervenção terapêutica durante o episódio agudo

A terapêutica médica desempenha papel crucial na fase aguda das SCAs. Os antitrombóticos, influenciando o processo de trombose sempre presente nestes doentes; os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, modificando o fenómeno isquémico e reduzindo a área de enfarte; as estatinas, com as suas propriedades anti-inflamatórias; os IECAs, modificando o fenómeno da remodelagem ventricular; todos influenciam o prognóstico imediato e em algumas circunstâncias, também a médio e longo prazo.

Na nossa série destacam-se na separação entre falecidos e sobreviventes, a dupla anti-agregação plaquetar (Tabela III.12.15 e Figura III.12.9.) e os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos (Tabela III.12.16 e Figura III.12.9.).

**Tabela III.12.15.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da utilização da dupla anti-agregação plaquetar

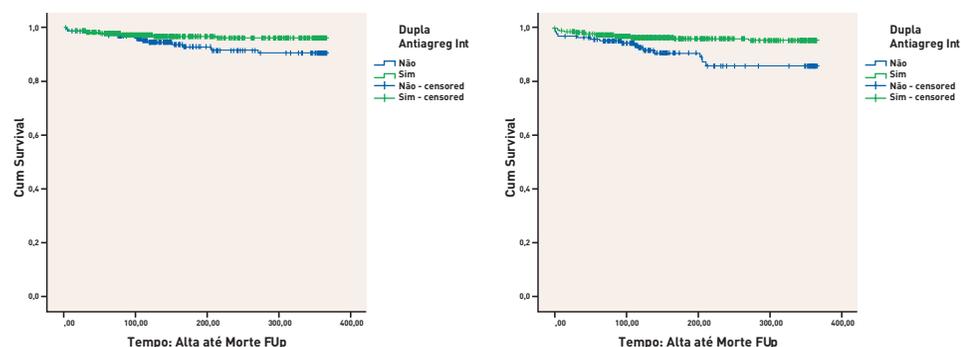
	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
DAAP (Não)	358	23	6,4%	335	93,6%	referência
DAAP (Sim)	598	19	3,2%	579	96,8%	0,523 [0,285 - 0,961]
Total	956	42	4,4%	914	95,6%	
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência 0,034						

A introdução da dupla anti-agregação plaquetar nos protocolos terapêuticos processou-se de forma gradual com o presente registo em curso. As recomendações hoje são muito firmes e nenhum doente com SCA deve deixar de ser tratado com esta combinação de fármacos. Na presente série, a instituição da dupla anti-agregação plaquetar associou-se a um risco de morte que é cerca de metade quando se compara com os doentes que a não receberam [HR 0,523 (IC 95% 0,285 - 0,961) p<0,001].

**Tabela III.12.16.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da utilização de bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Blob β (Não)	170	16	9,4%	154	90,6%	referência
Blob β (Sim)	792	27	3,4%	765	96,6%	0,364 [0,196 - 0,675]
Total	962	43	4,5%	919	95,5%	
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001						

**Figura III.12.9.** Análise de sobrevivência. Análise do efeito da terapêutica intra-hospitalar: dupla anti-agregação plaquetar (à esquerda) e bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos (à direita)



Os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos, têm sido subvalorizados tendo em conta a falta de estudos clínicos na era da reperfusão e em especial na era da reperfusão mecânica. A presente série ilustra a forma como estes fármacos podem influenciar o prognóstico vital. Os doentes que utilizaram esta terapêutica têm um risco relativo de morte mais baixo em cerca de dois terços quando se comparam com os doentes que a não receberam [HR 0,353 (IC 95% 0,196 - 0,675) p<0,001].

### III.12.6. Características anatómicas (estudo angiográfico)

O conhecimento da anatomia coronária condiciona toda a abordagem subsequente à realização do estudo angiográfico. A indicação para realização de cateterismo cardíaco e consequente revascularização miocárdica, tem passado, ao longo dos tempos, por um processo evolutivo, baseado no melhor conhecimento científico. Há contudo razões tecnológicas que favoreceram o conhecimento e a investigação, em particular os avanços nas técnicas de cardiologia de intervenção. A evolução dos diferentes dispositivos com a introdução dos *stents* medicalizados e mais recentemente os sistemas de aspiração de trombos, permitiram melhorar os resultados da terapêutica invasiva.

Começando por ser muito seletiva, esta indicação evoluiu no sentido de se transformar num processo de rotina, levantando naturais dificuldades aos centros que não têm capacidade para a realizar. Assim era o caso do Hospital de Santo André.

A análise da sobrevivência, tendo em conta a informação do estudo angiográfico, veio a evidenciar um dado de grande relevância. Os doentes aos quais não foi proporcionado um estudo invasivo durante o internamento apresentaram uma taxa de mortalidade, não ajustada, superior àqueles que o fizeram e mesmo superior àqueles que mostravam a presença de doença coronária envolvendo dois ou mais vasos coronários. Este dado revelou uma população de risco especial a merecer melhor atenção e análise. O grupo de doentes que não realizou estudo angiográfico no internamento apresentou uma ocorrência de morte, ao fim de doze meses, de 6,9%, o triplo dos doentes sujeitos a angiografia (2,2%), independentemente de olharmos para o seu resultado. O risco relativo nestes doentes foi 67,4% mais baixo que nos restantes [HR 0,326 (IC 95% 0,164 - 0,647) p<0,001] (Tabela III.12.17. e Figura III.12.10.).

**Tabela III.12.17.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da realização, ou não, de estudo angiográfico (estratégia invasiva)

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Angiografia (Não)	463	32	6,9%	431	93,1%	referência
Angiografia (Sim)	500	11	2,2%	489	97,8%	0,326 [0,164 - 0,647]
Total	963	43	4,5%	920	95,5%	
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001						

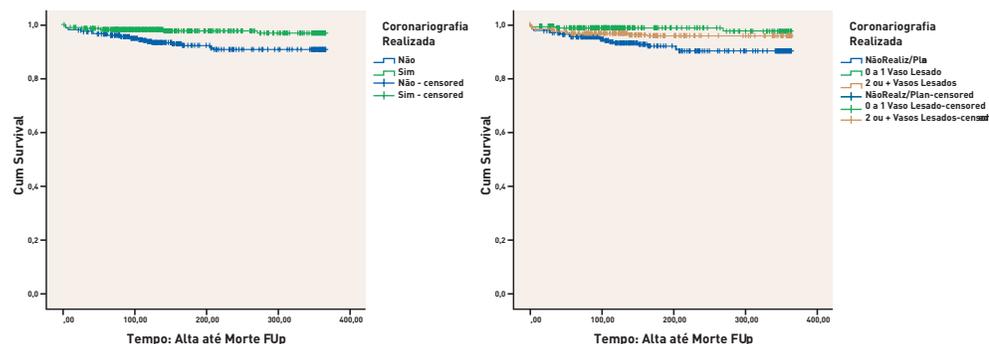
Quando se confronta o resultado do estudo angiográfico tendo em conta a distribuição lesional encontrada, a não realização deste estudo condiciona um risco de morte a doze meses que continua a ser o mais elevado, mesmo quando se compara com o risco dos doentes com doença de dois ou três vasos. A mortalidade no grupo abordado de forma não invasiva foi de 6,9% contra 1,1% nos doentes sem doença documentada ou com apenas um vaso lesado e contra os 3,7% no grupo com doença mais extensa, sendo este gradiente de risco estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (Tabela III.12.18 e Figura III.12.10.).

**Tabela III.12.18.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da distribuição lesional, confrontado o risco com o de uma estratégia mais conservadora

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Angiografia (Não)	463	32	6,9%	431	93,1%	1,796 (0,828 - 3,899)
0 a 1 vaso com lesão	284	3	1,1%	281	98,9%	0,278 (0,074 - 1,049)
2 ou + vasos com lesão	216	8	3,7%	208	96,3%	Referência
Total	963	43	4,5%	920	95,5%	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,001

**Figura III.12.10.** Análise de sobrevivência. Impacte global de uma estratégia invasiva, independente do seu resultado individual (à esquerda). Confronto entre uma estratégia conservadora e a gravidade da doença coronária, tendo em conta a distribuição de lesões (à direita)



### III.12.7. Revascularização miocárdica precoce

O impacto prognóstico da revascularização miocárdica precoce, é um forte argumento á sua promoção. Por definição incluímos na revascularização miocárdica precoce um pequeno número de doentes que tiveram alta com angiografia planeada para os dias imediatamente a seguir, menos de uma semana depois. A revascularização cirúrgica não figura nesta série de doentes, já que os doentes que dela necessitaram foram precocemente transferidos e não estão incluídos.

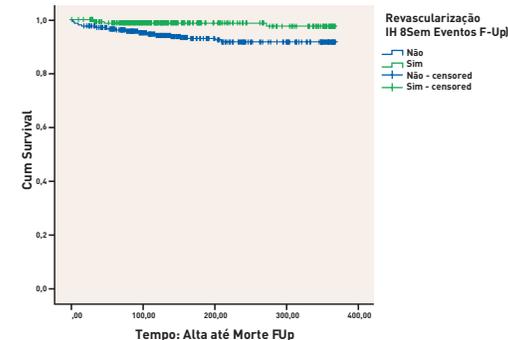
**Tabela III.12.19.** Análise de sobrevivência. Taxa de eventos e risco relativo estimado tendo em conta a ocorrência, ou não, de revascularização precoce, independentemente dos resultados do estudo angiográfico

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Revasc (Não)	599	38	6,3%	561	93,7%	referência
Revasc (Sim)	364	5	1,4%	359	98,6%	0,226 (0,089 - 0,574)
Total	963	43	4,5%	920	95,5%	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

As curvas de sobrevivência apresentam uma nítida separação, a qual se dá muito cedo, mostrando o benefício da intervenção. As taxas de mortalidade não ajustadas são de 1,4% para os doentes revascularizados e 6,3% para os restantes, independentemente de terem ou não sido sujeitos angiografia [HR 0,23 (IC 95% 0,09 - 0,57)  $p < 0,001$ ] (Tabela III.12.19 e Figura III.12.11.).

**Figura III.12.11.** Análise de sobrevivência. Análise do impacte da revascularização miocárdica precoce



### III.12.8. Análise multivariada

A relação entre determinadas variáveis e as suas implicações sobre o prognóstico está sempre carregada de fatores geradores de confusão ou enviesamento. As indicações que dão não devem ser ignoradas mas a sua interdependência com múltiplos fatores deve ser acutelada. Daí que as análises multivariadas, com base nas quais os fatores de confusão são eliminados, são obrigatórias.

A associação entre variáveis e a mortalidade, foi estudada usando o modelo de risco proporcional de COX e inclui todas as variáveis potencialmente associadas ao risco de morte.

Um segundo aspeto que deve ser sempre considerado é o grau de reprodutibilidade que determinadas conclusões têm. Por outras palavras, aquilo que é verdadeiro para uma população pode não ser para outras distintas.

Na impossibilidade de aplicar os resultados da nossa investigação a outras populações optamos por testar a reprodutibilidade das conclusões na nossa própria série, usando para o efeito, uma partição da amostra em duas sub-amostras, uma das quais usada para efeito de desenvolvimento ou treino e outra para efeito de teste. A metodologia estatística utilizada foi detalhada em capítulo próprio (capítulo II).

### Determinação de preditores independentes de morte no seguimento a 12 meses

Para efeitos de análise foram incluídos nos modelos de regressão construídos todas as variáveis que em análise univariada tinham revelado diferenças com significado estatístico, para um grau de probabilidade de pelo menos 95%.

A análise de regressão foi realizada inicialmente na **amostra de treino**, a qual compreende 403 doentes nos quais a ocorrência de morte se verificou em 14 doentes (3,47%). A diferença que se encontra entre a população global do estudo e a inserida na análise multivariada, deve-se ao facto de os sistemas de análise estatística não considerarem variáveis com valores omissos e por esse motivo eliminarem os sujeitos que se encontrem nessas condições.

A análise por passos, com a introdução e eliminação sucessiva de variáveis, conduziu-nos a um modelo final do qual fazem parte três variáveis com efeito agressor (medicação prévia com aspirina; classe de KK > 1; TFG < 71,79 ml/min) e uma variável com efeito protetor (utilização imediata de aspirina) (Tabela III.12.20.).

**Tabela III.12.20.** Identificação de variáveis independentes preditoras do risco de morte a 12 meses. Análise multivariada realizada numa população de treino, representando metade da população global

VARIABLES IN THE EQUATION				95.0% CI for HR	
	B	p-Valor	HR	Lower	Upper
Step 1 Medicação prévia: AAS	2,252	<0,001	9,509	2,981	30,336
Step 2 Medicação prévia: AAS	2,062	,001	7,860	2,460	25,107
TFG ≤ 71.79	2,935	,005	18,824	2,456	144,285
Step 3 Medicação prévia: AAS	2,338	<0,001	10,355	2,846	37,680
TFG ≤ 71.79	3,142	,003	23,146	2,892	185,263
Medicação IH: AAS	-3,980	,001	,019	,002	,191
Step 4 Medicação prévia: AAS	2,096	,002	8,137	2,210	29,964
Classe > 1	1,689	,003	5,416	1,750	16,762
TFG ≤ 71.79	3,154	,003	23,422	2,936	186,865
Medicação IH: AAS	-4,493	<0,001	,001	,001	,122

Na fase seguinte procedeu-se a uma análise semelhante na chamada **população de teste**, a qual representa a segunda metade da população global do estudo e que serve de validação do modelo.

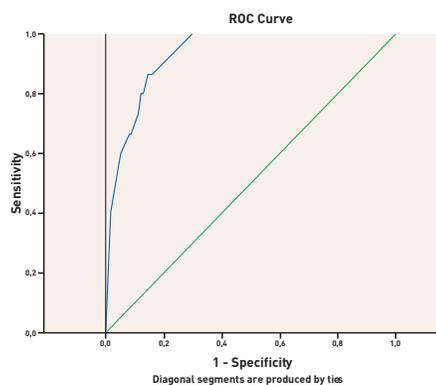
Os resultados nesta amostra (Tabela III.12.21.) são semelhantes, mantendo exatamente as mesmas variáveis no modelo final de previsão de risco, apenas com ligeiras diferenças no peso estatístico de cada uma delas.

**Tabela III.12.21.** Identificação de variáveis independentes preditoras do risco de morte a 12 meses. Análise multivariada realizada numa população de teste, representando metade da amostra global. Os resultados nesta população confirmam os resultados encontrados na população de treino, dando validade ao modelo encontrado

VARIABLES IN THE EQUATION				95.0% CI for OR	
	B	Sig.	OR	Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> Medicação prévia: AAS	2,385	<0,001	10,856	3,312	35,582
Constant	-4,373	,000	,013		
Step 2 <sup>b</sup> Medicação prévia: AAS	2,233	,000	9,324	2,756	31,545
TFG ≤ 71.78	3,030	,004	20,697	2,638	162,368
Constant	-6,418	<0,001	,002		
Step 3 <sup>c</sup> Medicação prévia: AAS	2,518	<0,001	12,398	3,227	47,634
TFG ≤ 71.78	3,324	,004	27,764	2,956	260,772
Medicação IH: AAS	-4,478	,006	,011	,000	,285
Constant	-2,497	,097	,082		
Step 4 <sup>d</sup> Medicação prévia: AAS	2,413	,001	11,167	2,744	45,449
Classe KK > 1	2,044	,002	7,725	2,111	28,271
tfg_inferior_a_718	3,481	,003	32,488	3,382	312,049
Medicação IH: AAS	-5,249	,003	,005	,000	,158
Constant	-2,565	,097	,077		

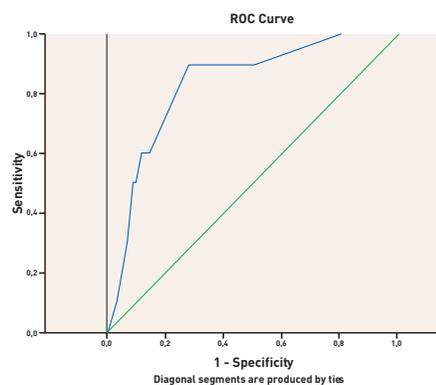
Tendo por base o modelo final foram construídas curvas ROC por forma a verificar os graus de sensibilidade e especificidade do mesmo, na previsão da ocorrência de morte, nas populações de treino e teste (Figura III.12.12.). Como pode ver-se atentando nas imagens da figura e nas tabelas que lhe seguem, o modelo obtido no conjunto de doentes de treino tem maior área sob a curva a traduzir melhor desempenho na discriminação entre falecidos e sobreviventes e um perfil mais equilibrado das suas características operacionais, sensibilidade e especificidade. Quando aplicamos o modelo ao conjunto de teste verificamos que não obstante a deterioração da capacidade discriminante que se obteve ela fez-se à custa a diminuição da especificidade, enquanto a sensibilidade aumentou três pontos percentuais. Esta característica talvez o credencie favoravelmente, pois para efeitos de rastreio, neste caso daqueles mais sujeitos a um desenlace fatal no horizonte de um ano, é a sensibilidade mais do que a especificidade que conta<sup>[87]</sup>. Por outro lado a reprodução do modelo na população de teste dá-lhe consistência e as diferenças nas curvas ROC atestam a independência das duas sub-amostras em análise.

**Figura III.12.12.** Curvas ROC para determinação da capacidade de previsão do risco do modelo encontrado. À esquerda a curva ROC na população de treino e à direita a curva ROC na população de teste, ou validação



Eficácia do modelo de previsão de risco de morte na amostra de treino

Área sob curva ROC	0,927	
IC a 95%	0,878	0,976
Sensibilidade	86,7%	
Especificidade	84,3%	



Eficácia do modelo de previsão de risco de morte na amostra de treino (validação)

Área sob curva ROC	0,800	
IC a 95%	0,714	0,906
Sensibilidade	90,0%	
Especificidade	65,0%	

### III.12.9. Considerações finais, conclusões

A abordagem e o tratamento da doença coronária aguda visa, cada vez mais, a modificação do prognóstico imediato, reduzindo a ocorrência de morte e de novo eventos aterotrombóticos, mas o horizonte temporal tem vindo a estender-se cada vez mais, para o longo prazo.

Da análise realizada sobressaem alguns aspetos que devem ter-se em conta e que ajudam a clarificar algumas ideias e conceitos.

Como se verifica na nossa análise, as curvas de sobrevivência construídas variável a variável, revelam uma informação importante e que do ponto de vista clínico não deve ser ignorada. O fato de na análise multivariada a maior parte das variáveis perder eficácia isso não significa que não tenham relevância clínica e é possível que nas análises subsequentes, procurando outros alvos e objetivos, essa relevância possa surgir.

Entre estas variáveis destaque, as seguintes:

- idade e género
- a história prévia de doença aterosclerótica
- a exposição prévia à aspirina e aos IECAs
- as características no momento de apresentação, designadamente a classe de KK, os

valores de pressão arterial e frequência cardíaca, o estado da função renal e os valores de hemoglobina

- o uso de antiplaquetares no internamento
- a referência para estudo angiográfico e a revascularização precoce

A análise multivariada permitiu-nos construir um modelo de risco que de algum modo pode surpreender, na medida em que nos revela que todo o risco, nesta população, é determinado, no essencial, pelas características basais no momento da admissão. A intervenção terapêutica fica confinada aos antiplaquetares, seguramente pelo efeito conhecido na proteção vascular e prevenção de novos eventos trombóticos a longo prazo. A revascularização miocárdica, fica excluída do modelo, o que permite corroborar a ideia que a maior parte do benefício deste procedimento deriva da sua eficácia imediata, sendo menor o impacto a longo prazo.

Com base nestas variáveis simples o modelo de previsão de risco tem elevada eficácia como se atesta pelas curvas ROC, com sensibilidade em torno dos 90% e especificidades, na população de treino, de 84,3% e na população de teste de 65,0%, perfil de características operacionais particularmente interessante numa perspetiva de rastreio como é o caso de um exercício de prognóstico sobre a vida como este é.

### Conclusões

1. Numa população global de doentes admitidos num hospital não-terciário, com SCA nas suas três formas de apresentação, sobreviventes à fase hospitalar e excluídos os doentes de mais alto risco precocemente transferidos para hospitais de referência, o risco de morte a 12 meses é determinado de forma independente pelas características na admissão.
2. Entre estas características o uso prévio de aspirina, a classe de KK > 1 na admissão e uma TFG < 71,8 ml/min têm valor independente.
3. Entre as variáveis relacionadas com a intervenção terapêutica na fase hospitalar apenas o uso de antiplaquetares tem efeito protetor, reduzindo de forma independente o risco de morte.
4. No presente modelo de risco, a estratégia invasiva surgiu com marcado impacto positivo na análise das curvas de sobrevivência, contudo, este efeito diluiu-se na análise multivariada.
5. Contudo, o modelo desenvolvido por esta técnica, bastante simples por incluir cinco variáveis apenas, revelou ter, numa população independente, características operacionais particularmente favoráveis ao exercício prognóstico a que se destina: o rastreio dos doentes mais sujeitos a um desfecho fatal.

### III.13. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA. PREDITORES DE RISCO PARA NOVOS EVENTOS DE NATUREZA ATERTROMBÓTICA

#### III.13.1 Conceito

A eficácia da intervenção terapêutica, farmacológica ou não, no contexto da doença coronária aguda, deve ser avaliada através de parâmetros vários e o horizonte temporal dessa avaliação deve obedecer aos períodos de maior risco da ocorrência de novos eventos. A fase aguda, intra-hospitalar, é aquela em que se espera uma maior taxa de eventos, mas também é neste período que as intervenções podem ter um peso determinante no prognóstico a curto, médio e longo prazo. A fase aguda é, por excelência, o período das grandes oportunidades.

Em patologias como esta que estamos a tratar, a morte é o grande evento que temos de evitar, mas a eficácia da intervenção não fica circunscrita a este desfecho. Outros desfechos há que pelo impacto que podem ter, na qualidade de vida do doente, na área socio-económica, nos recursos que consomem, devem também eles ser acautelados e tanto quanto possível prevenidos.

Ao tratar-se de um doença que por definição é de natureza aterotrombótica, a intervenção terapêutica visa necessariamente modificar o prognóstico em termos globais, mesmo nos doentes com baixo de risco de morte, mas expostos a outros desfechos igualmente importantes. É hoje comumente aceite que as grandes intervenções no domínio da doença coronária aguda devem evitar a ocorrência de outro eventos, designadamente de um novo enfarte do miocárdio ou de um acidente vascular cerebral, bem como reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização, entendida esta como medida indireta da progressão da doença aterosclerótica no território arterial coronário.

Esta metodologia tem sido objeto de muitos dos estudos clínicos da era moderna, nos quais, para além dos eventos isolados, as associações de eventos são matéria de intensa investigação.

Com estes pressupostos e continuando a desenvolver o nosso modelo de previsão de risco, procedeu-se a uma análise de sobrevivência tendo como alvo a ocorrência de um composto de eventos nos quais se incluíram: morte, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (independente do seu tipo fisiopatológico) e procedimentos de revascularização miocárdica.

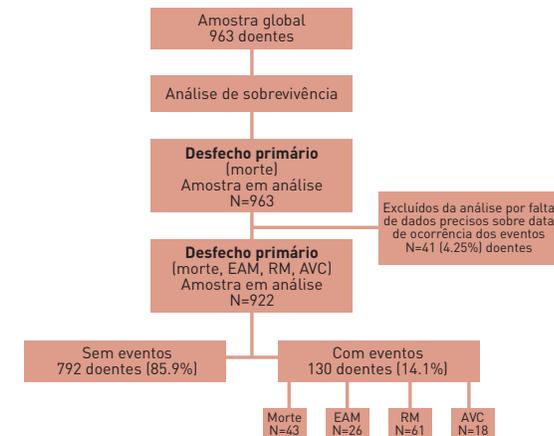
Este composto ainda bem recentemente constituiu o alvo primário do estudo TRACER<sup>[88]</sup>, no qual um novo fármaco antiplaquetar, o vorapaxar, foi estudado. O triplo desfecho, morte, AVC, enfarte do miocárdio é um clássico em todos os grandes estudos para investigação de novos fármacos, designadamente, CURE (clopidogrel)<sup>[45]</sup>, PLATO (ticagrelor)<sup>[89]</sup>, TRITON (prasugrel)<sup>[90]</sup>, ATLAS-ACS 2 (rivaroxaban)<sup>[91]</sup>.

Para efeitos de análise de sobrevivência foi considerado apenas o tempo, em dias, até à ocorrência do primeiro evento. Quando a morte ocorreu na sequência de um ou mais dos outros eventos incluídos neste desfecho composto, foi apenas contabilizada a morte e não qualquer um dos outros que eventualmente a precederam. Assim e por definição, em cada doente foi contabilizado apenas um único acontecimento. A análise da mortalidade incidiu sobre a amostra global. Para a análise do desfecho secundário foram excluídos 41 doentes por falta de dados precisos sobre a data de ocorrência do evento.

Deste modo procura-se, na presente secção, identificar os preditores que se relacionam com a ocorrência do evento composto atrás descrito, tendo-se, para o efeito, construído curvas de sobrevivência nas quais se determina o tempo decorrido até ao evento. Para efeitos de análise os doentes sem eventos foram censurados ao final de 12 meses, tempo de seguimento considerado no presente projeto.

O número de preditores que se configuram como podendo distinguir o grupo afetado é muito vasto, pelo que e à semelhança do que fizemos na análise do evento morte, iremos concentrar-nos naqueles que, pela sua natureza, têm papel clínico relevante.

Na população em análise a ocorrência de eventos deu-se em 130 doentes, correspondendo a 14.1% dos doentes em análise.



AVC - acidente vascular cerebral não fatal; EAM - enfarte do miocárdio não fatal; RM - revascularização miocárdica

A ocorrência do primeiro evento deu-se em média  $70 \pm 70$  dias após alta, com mediana de 49 dias, o que permite realçar os primeiros dois meses como um período crítico após SCA e sobre o qual deve incidir toda a atenção clínica.

#### III.13.2. Variáveis demográficas

##### Idade e género

A média de idades dos doentes que sofreram um evento foi de  $70 \pm 12$  anos, contra  $65 \pm 12$  anos nos doentes livres de eventos ( $p < 0,001$ ). Esta diferença, de apenas cinco anos, difere do que se passa na análise da mortalidade isoladamente: neste caso a diferença entre sobreviventes e falecidos foi de dez anos.

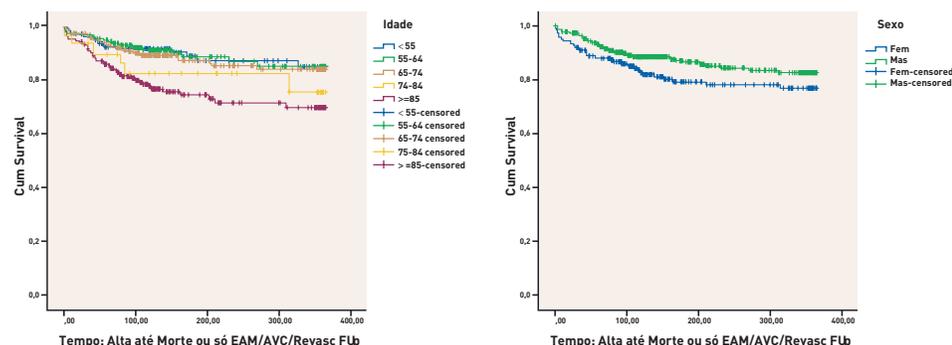
De igual modo, nesta análise dividimos os pacientes por cinco grupos etários [ $< 55$ ;  $55-64$ ;  $65-74$ ;  $75-84$ ;  $\geq 85$ ], o que permite voltar a revelar a presença de um gradiente de risco, com um salto importante acima dos 75 anos [HR 1,411 (IC 95% 0,605 - 3,292)] [Tabela III.13.1. e Figura III.13.1.].

**Tabela III.13.1.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e estimativa do risco relativo em função da idade, analisada por intervalos de dez anos

Idade (anos)	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
< 55	185	19	10,3%	166	89,7%	0,559 [0,227 - 1,427]
55-64	210	21	10,0%	189	90,0%	0,557 [0,225 - 1,382]
65-74	265	31	11,7%	234	88,3%	0,649 [0,270 - 1,556]
75-84	217	51	23,5%	166	76,5%	1,411 [0,605 - 3,292]
>= 85	31	6	19,4%	25	80,6%	referência
<b>Total</b>	<b>908</b>	<b>128</b>	<b>14,1%</b>	<b>780</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Figura III.13.1.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Impacte da idade (à esquerda) e género (à direita)



A análise de género é igualmente expressiva, mostrando um risco relativo mais elevado na mulher, diferença esta com significado do ponto de vista estatístico [HR 1,505 (IC 95% 1,048 - 2,160)] (Tabela III.13.2. e Figura III.13.1.).

**Tabela III.13.2.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e estimativa do risco relativo analisado em função do género

Género	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Feminino	242	45	18,6%	197	81,4%	1,505 [1,048 - 2,160]
Masculino	680	85	12,5%	595	87,5%	0,665 [0,463 - 0,954]
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,025

### III.13.3. Variáveis que derivam da história clínica progressa

#### Carga aterosclerótica prévia

A análise do impacto dos diferentes fatores de risco clássicos (tabagismo atual ou no passado, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e hipercolesterolemia) não teve, na presente série, qualquer poder de discriminação sobre a ocorrência ou não do desfecho composto em estudo. Pelo contrário e à semelhança do que observamos quando se analisou a morte como desfecho isolado, a presença de manifestações de doença aterosclerótica são reveladoras de populações com risco acrescido.

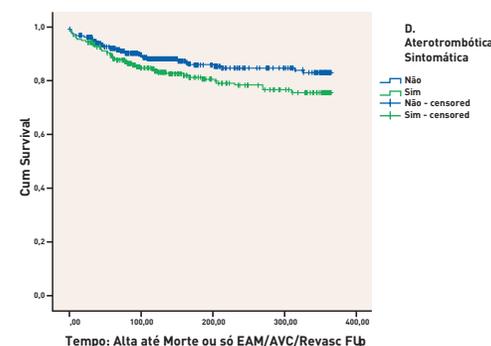
Utilizando a mesma metodologia que na secção anterior, a carga aterosclerótica conferiu um risco acrescido em cerca de 50% para a ocorrência de novos eventos [HR 1,486 (IC 95% 1,05 - 2,10) p=0,024]. Este risco deriva em particular da história prévia de enfarte do miocárdio [HR 1,46 (IC 95% 0,97 - 2,19) p=0,068], de AVC / AIT [HR 1,71 (IC 95% 0,94 - 3,10) p=0,072] e de doença arterial periférica [HR 1,90 (IC 95% 0,92 - 3,88) p=0,073], cada um deles com significado individual marginal, devido aos números pequenos, mas com relevância clínica inegável (Tabela III.13.3. e Figura III.13.2).

**Tabela III.13.3.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da presença de manifestações prévias de doença aterosclerótica

Género	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Não	613	73	11,9%	540	88,1%	referência
Sim	309	57	18,4%	252	81,6%	1,486 [1,051 - 2,103]
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,024

**Figura III.13.2.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Impacte da carga aterosclerótica prévia



O comportamento dos fatores de risco clássicos parece surpreender, já que à luz destes resultados a sua presença ou ausência em nada separa os doentes no que concerne ao seu risco. Na realidade estes factos permitem-nos reforçar a ideia que o papel desses fatores se dilui na presença de uma carga aterosclerótica já evidente e que a presença de manifestações da doença identifica melhor o risco individual, neste ambiente clínico, após evento agudo.

Procurando traduzir para a prática clínica este conceito diria, a título de exemplo, que é muito mais marcante para um doente assinalar a presença de manifestações de claudicação intermitente ou de um enfarte prévio, do que o seu valor de colesterol, mesmo que este seja muito elevado.

### III.13.4. Terapêutica farmacológica prévia

A análise do efeito da terapêutica farmacológica revela-se coerente com os dados encontrados quando se analisou a morte isoladamente. Também no contexto de um composto de eventos, a exposição prévia a aspirina e aos IECAs revelam populações de risco acrescido, nas quais a taxa de eventos é cerca do dobro quando comparada com os doentes sem exposição a estes fármacos. Vale a pena realçar uma vez mais que a recolha de dados não permite captar algumas informações, por exemplo, há quanto tempo, com que dose, qual o motivo para prescrição, etc.

Os doentes previamente medicados com *aspirina* têm um HR 2,056 [IC 95% 1,432 - 2,951] e os previamente medicados com IECAs têm um HR 1,771 [IC 95% 1,233 - 2,542] (Tabelas III.13.4. e III.13.5. e Figura III.13.3.).

**Tabela III.13.4.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da exposição prévia à aspirina

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
Aspirina (Não)	730	85	11,6%	645	88,4%	referência
Aspirina (Sim)	192	45	23,4%	147	76,6%	2,056 (1,432 - 2,951)
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>782</b>	<b>85,9%</b>	

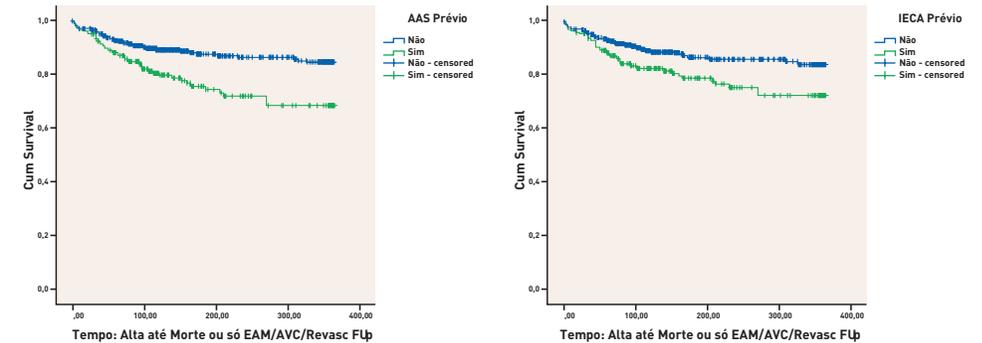
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Tabela III.13.5.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da exposição prévia aos IECAs

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
IECAs (Não)	709	85	12,0%	624	88,0%	referência
IECAs (Sim)	213	45	21,1%	168	78,9%	1,771 (1,233 - 2,542)
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência = 0,002

**Figura III.13.3.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Impacte da exposição prévia à aspirina (à esquerda) ou IECAs (à direita)



### III.13.5. Características clínicas, hemodinâmicas e laboratoriais na admissão

As características na admissão continuam a separar o risco de uma forma clara e as variáveis com peso prognóstico são, nesta análise de um desfecho composto, muito semelhantes ao que foi encontrado quando a morte foi considerada como desfecho único.

Também o grau de compromisso funcional determinado pela classificação de Killip e o valor da frequência cardíaca, bem como os parâmetros de laboratório, em especial a função renal e os valores de hemoglobina são capazes de distinguir os doentes que vão ter este desfecho composto dos que não vão.

#### Classificação de Killip-Kimbal

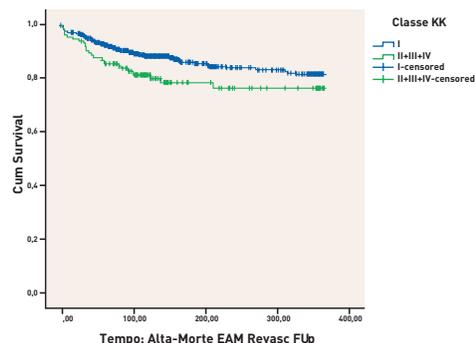
A taxa de eventos é, nos doentes que se apresentam em classe I de 13,0% enquanto que nos restantes é de 20,6% (p=0,024) (Tabela III.13.6. e Figura III.13.4.).

**Tabela III.13.6.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da classe de Killip e Kimbal na admissão, agrupados de forma dicotômica, com ou sem insuficiência cardíaca (classe II+III+IV versus classe I)

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
KK = I	Total	Eventos	Censuras	Total	Eventos	referência
KK = II+III+IV	791	103	13,0%	791	103	1,619 (1,060 - 2,473)
<b>Total</b>	<b>131</b>	<b>27</b>	<b>20,6%</b>	<b>131</b>	<b>27</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência = 0,024

**Figura III.13.4.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Análise do efeito da classe Killip e Kimbal no momento da admissão.



A distribuição das classes de KK obedecem a uma tendência igualmente presente quando se analisou a morte isoladamente. Em resumo, assinala-se uma taxa de eventos elevada nos doentes das classes II, III e IV, fundamentalmente concentrados na primeira desta, já que os doentes em classe III e particularmente em classe IV estão pouco representados, o que se deve, em parte, à morte precoce, ou a transferência para centros de referência. A inclusão de novos eventos como seja o AVC ou a revascularização não retiram a importância da presença de quadros de insuficiência cardíaca na admissão, como identificando um risco acrescido a médio e longo prazo.

#### Valor da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca na admissão

Ao contrário do que se encontrou na análise da ocorrência de morte, o valor da pressão arterial não tem qualquer significado quando se analisa este evento composto, pelo que nos dispensamos de detalhar a informação.

O mesmo não acontece com a frequência cardíaca, variável que se mantém como discriminadora de populações em risco.

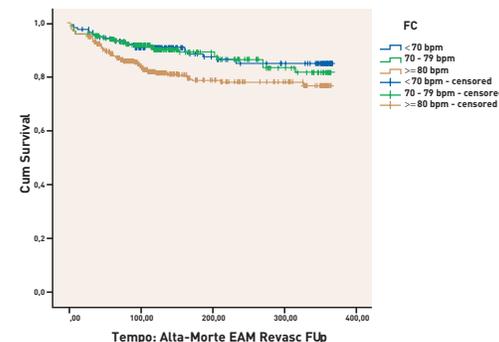
Com um valor de separação na ordem do 81,5 bpm a ocorrência de eventos é marcadamente diferente, quase o dobro, quando os doentes se apresentam acima daquele valor. Quando se categoriza a frequência cardíaca em três níveis, o gradiente na taxa de eventos volta a estar presente, sendo o valor mais baixo verificado nos doentes com frequência cardíaca também mais baixa (10,5%) e mais elevado nos doentes com frequência cardíaca mais elevada (18,8%) [HR 1,826 (IC 95% 1,187 - 2,808)]. (Tabela III.13.7 e Figura III.13.5).

**Tabela III.13.7.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da frequência cardíaca na admissão, tendo a população sido dividida em três grupos.

	Total	EventosC		ensuras		HR (IC 95%)
< 70 bpm	285	30	10,5%	255	89,5%	referência
70 - 79 bpm	221	26	11,8%	195	88,2%	1,087 (0,643 - 1,838)
≥ 80 bpm	356	67	18,8%	289	81,2%	1,826 (1,187 - 2,808)
<b>Total</b>	<b>862</b>	<b>123</b>	<b>14,3%</b>	<b>739</b>	<b>85,7%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,007

**Figura III.13.5.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Análise do efeito da frequência cardíaca avaliada no momento da admissão.



#### Função renal, depuração da creatinina e taxa de filtração glomerular

O estado da função renal é o reflexo do estado evolutivo da doença aterosclerótica. Mais do que um simples marcador de risco em fase aguda, com uma forte ligação ao estado hemodinâmico, a disfunção renal traduz o grau de compromisso vascular a que o rim está sujeito e acompanha todas as outras disfunções que caracterizam esta doença.

Como verificamos no nosso modelo de risco para previsão de morte a função renal é um dos mais importantes preditores. Além disso, verificamos na análise multivariada que se trata de variável independente, das de um vasto conjunto de outras previamente selecionadas como candidatas.

Passamos a analisar o seu comportamento perante um composto de desfechos de natureza aterotrombótica.

Considerando simplesmente a creatinina plasmática, verifica-se que dos doentes com valores desta plasmática  $\geq 1,40$  mg/dl, um em cada quatro vem a sofrer de um novo evento, cujo risco relativo é duas vezes maior que o dos doentes com creatinina normal [HR 2,188 (IC 95% 1,328 - 3,606)] (Tabela III.13.8 e Figura III.13.6.).

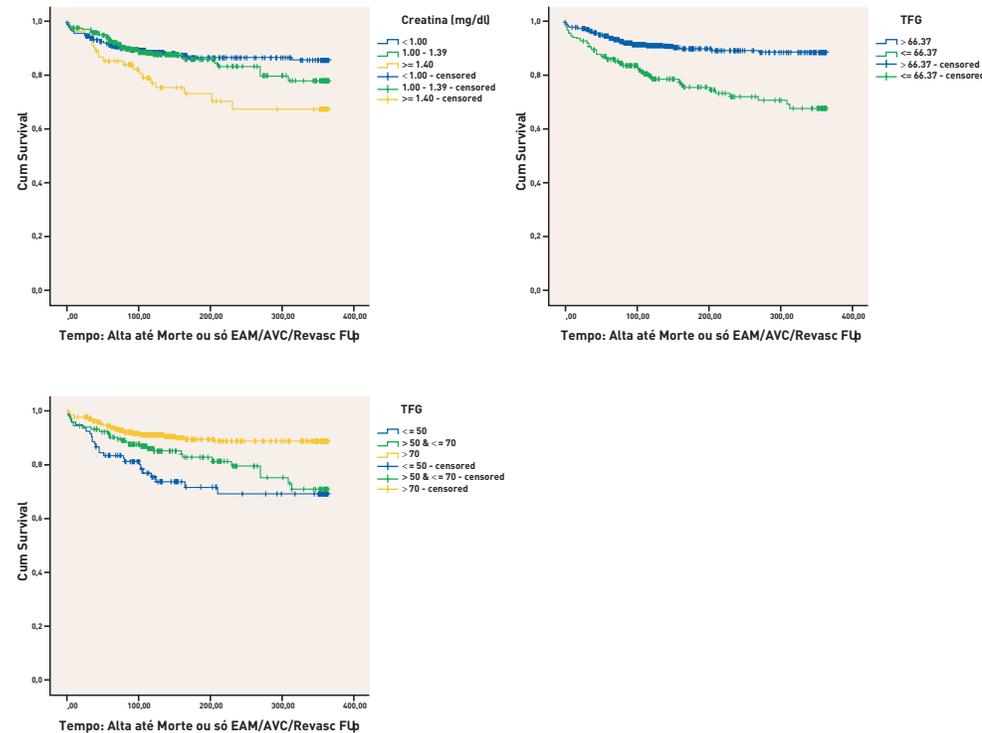
A TFG, como seria de esperar, tem comportamento paralelo. Considerando o ponto de corte da TFG em 66,37 ml/min, os doentes com valores inferiores apresentam uma taxa de eventos de 23,3% contra 9,0% em doentes com valores superiores.

**Tabela III.13.8.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da creatinina plasmática na admissão, tendo a população sido dividida em três grupos.

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
< 1,00 mg/dl	492	58	11,8%	434	88,2%	Referência
1,00 - 1,39 mg/dl	272	36	13,2%	236	86,8%	1,163 (0,767 - 1,763)
≥ 1,40 mg/dl	83	21	25,3%	62	74,7%	2,188 (1,328 - 3,606)
<b>Total</b>	<b>847</b>	<b>115</b>	<b>13,6%</b>	<b>732</b>	<b>86,4%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,007

**Figura III.13.6.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica.. Análise do efeito dos valores de creatinina e da TFG avaliados no momento da admissão.



**Tabela III.13.9.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da taxa de filtração glomerular na admissão, tendo a população sido dividida em três grupos.

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
<= 50 ml/min	97	25	25,8%	97	25	2,896 (1,792 - 4,682)
> 50 & <= 70 ml/min	178	32	18,0%	178	32	1,992 (1,278 - 3,105)
> 70 ml/min	543	50	9,2%	543	50	Referência
<b>Total</b>	<b>818</b>	<b>107</b>	<b>13,1%</b>	<b>711</b>	<b>86,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

A divisão da população em três grupos ( $\leq 50$ ; 51 a 70;  $> 70$  ml/min) revela um gradiente de risco semelhante ao da creatinina, sendo a taxa de eventos de 9,2% no grupo com função renal normal, 18,0% no grupo intermédio [HR 1,992 (IC 95% 1,278 - 3,105)] e de 25,8% no grupo com função mais comprometida [HR 2,896 (IC 95% 1,792 - 4,682)] (Tabela III.13.9. e Figura III.13.6.).

Estes resultados são muito expressivos e não deixam dúvidas sobre a forma como a função renal, ou o seu grau de deterioração, compromete o prognóstico destes doentes, quando se analisam eventos que refletem a evolução da doença aterosclerótica em geral. A presença de uma taxa de filtração renal inferior a cerca de 62 ml/min, valor este considerado na clínica do dia a dia como um compromisso ainda pouco grave, associa-se a duas vezes e meia mais eventos quando comparados com os indivíduos em que a função renal não está comprometida.

Vale a pena recordar que na análise da morte isoladamente, 92 % dos doentes falecidos tinham uma taxa de filtração glomerular inferior a 72 ml/min, o que significa que a associação de eventos menos duros reduz o impacto da disfunção renal no prognóstico, mas ele continua bem presente.

A taxa de eventos confirma a presença de um gradiente de risco, de acordo com o grau de disfunção renal. Um quarto dos doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 50ml/min estão condenados a sofrer um evento, enquanto esse valor cai para apenas 9,2% quando a mesma está conservada.

### Valor da hemoglobina na admissão

Também esta variável surgiu com valor discriminante importante na análise da mortalidade, recordando que os valores de separação se situam ainda dentro da normalidade (14,0 g/l). Este valor é um pouco mais baixo na análise do desfecho composto (13,15 g/l). A divisão da população de acordo com este valor permite-nos encontrar uma taxa de eventos de 23,4% nos doentes com valor de hemoglobina mais baixo, contra 10,5% nos doentes com hemoglobina mais alta.

A divisão da população em três grupos ( $\leq 10$ ; 10,1 - 14,0;  $> 14,0$ ; g/l) identifica um gradiente de risco, semelhante ao encontrado na análise do desfecho morte. O risco relativo é mais alto nos doentes com hemoglobina inferior a 10 g/l [HR 2,269 (IC 95% 0,819 - 6,286)] e intermédio nos doentes com hemoglobina entre 10,1 e 14,0 g/l [HR 1,821 (IC 95% 1,251 - 2,651)] (Tabela III.13.10. e Figura III.13.7.).

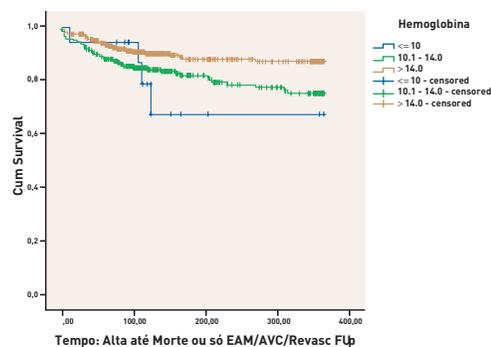
**Tabela III.13.10.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função do valor da hemoglobina na admissão, tendo a população sido dividida em três grupos.

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
≤ 10,0 g/l	18	4	22,2%	14	77,8%	2,269 (0,819 - 6,286)
10,1 - 14,0 g/l	332	60	18,1%	272	81,9%	1,821 (1,251 - 2,651)
> 14,0 g/l	496	50	10,1%	446	89,9%	referência
<b>Total</b>	<b>846</b>	<b>114</b>	<b>13,5%</b>	<b>732</b>	<b>86,5%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,004

Os resultados são muito próximos dos encontrados na análise da morte como evento único, persistindo o gradiente de risco presente naquela análise. Uma consideração que é possível introduzir neste ponto da nossa análise tem a ver com a forma como o evento morte pesa nestes resultados e até que ponto a introdução dos novos eventos acrescenta, ou não, algo a essa análise.

**Figura III.13.7.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Análise do efeito dos valores de hemoglobina avaliados no momento da admissão.



Na avaliação do desfecho composto o número de eventos é três vezes superior à morte quando desfecho isolado e apenas no grupo de doentes com hemoglobina inferior a 10 g/dl o número de eventos é igual. Neste grupo há apenas 18 doentes, 4 dos quais faleceram e não há mais eventos a acrescentar nos 14 sobreviventes. Pelo contrário, no grupo intermédio (entre 10.1 g/dl e 14.0 g/dl) o número de ocorrências duplica, sendo a taxa de eventos de 18.1%.

### III.13.6. Impacte da intervenção terapêutica durante o episódio agudo

A influência no prognóstico da terapêutica farmacológica instituída na fase aguda é matéria de intensa investigação nas três últimas décadas e é certo que alguns dos fármacos que usamos o modificam, não só pelo seu efeito imediato, mas também em alguns casos pelo seu efeito a longo prazo. Os antiplaquetares são o paradigma destes agentes com indiscutível benefício prognóstico a curto, médio e longo prazo.

Na análise da mortalidade são os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos e a dupla anti-agregação plaquetar que se revelaram capazes de separar satisfatoriamente falecidos e sobreviventes. Os restantes fármacos são neutros no que respeita ao desfecho final.

Vejamos o que se passa na análise do desfecho composto.

A dupla anti-agregação plaquetar mantém um perfil de benefício semelhante (taxa de eventos 10,6% nos doentes com, versus 19,9% nos doentes sem esta terapêutica); os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos perdem alguma eficácia (taxa de eventos 13,3% nos doentes com, versus 18,1% nos doentes sem esta terapêutica); pela primeira vez surgem nesta análise as estatinas com efeito muito relevante (taxa de eventos 12,7% nos doentes com, versus 20,1% nos doentes sem esta terapêutica) (Tabelas III.13.11., III.13.12, III.13.13 e Figura III.13.8.).

**Tabela III.13.11.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da terapêutica. Efeito da dupla anti-agregação plaquetar (DAAP).

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
DAAP (Não)	341	68	19,9%	273	80,1%	referência
DAAP (Sim)	574	61	10,6%	513	89,4%	0,557 (0,394 - 0,787)
<b>Total</b>	<b>915</b>	<b>129</b>	<b>14,1%</b>	<b>786</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

**Tabela III.13.12.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da terapêutica. Efeito da terapêutica com bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos.

	Total	Eventos		CensurasH		R (IC 95%)
Bloq β (Não)	160	29	18,1%	131	81,9%	referência
Bloq β (Sim)	761	101	13,3%	660	86,7%	0,748 (0,495 - 1,131)
<b>Total</b>	<b>921</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>791</b>	<b>85,9%</b>	

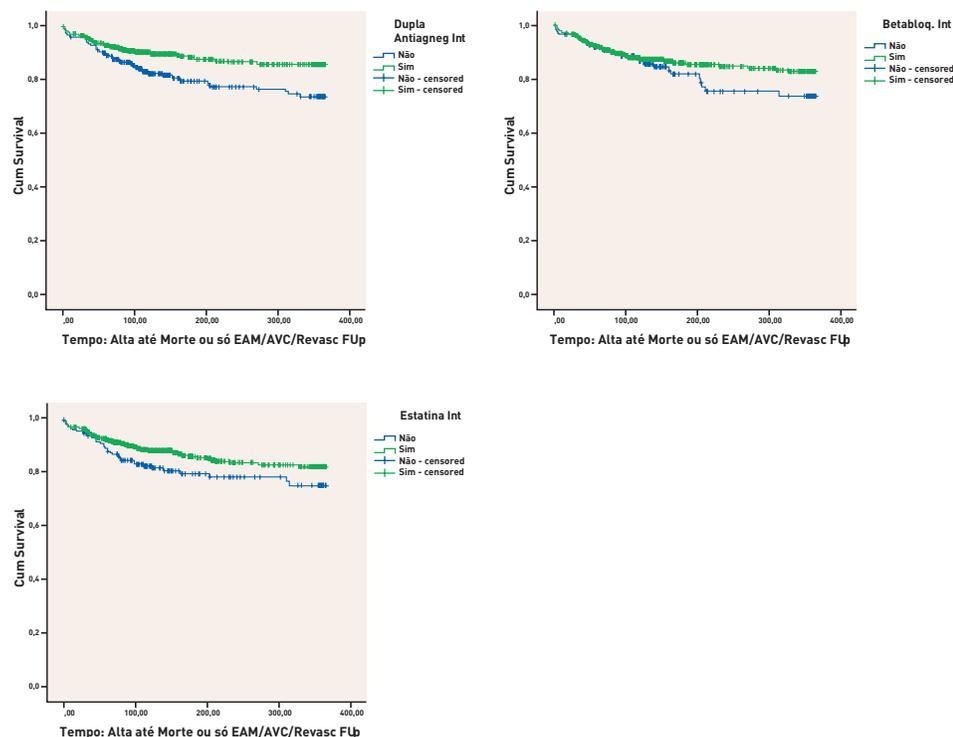
p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,167

**Tabela III.13.13.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da terapêutica. Efeito da terapêutica com estatinas.

	Total	Eventos		CensurasH		R (IC 95%)
Estatinas (Não)	179	36	20,1%	143	79,9%	referência
Estatinas (Sim)	740	94	12,7%	646	87,3%	0,657 (0,447 - 0,965)
<b>Total</b>	<b>919</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>789</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência =0,031

**Figura III.13.8.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Análise do efeito da terapêutica em fase aguda. A - Dupla anti-agregação plaquetar; B - bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos; C - estatinas.



O risco relativo nos doentes sob terapêutica antiplaquetar [HR 0,557 (IC 95% 0,394- 0,787)] e sob estatinas [HR 0,657 (IC 95% 0,447 - 0,965)] é muito reduzido, enquanto o dos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos ainda está presente [HR 0,748 (IC 95% 0,495 - 1,131)], mas perdendo significado estatístico.

A interpretação plausível para estes resultados prende-se com a natureza dos eventos que estamos a analisar. Se o efeito do bloqueio adrenérgico é importante no controle da doença isquémica, já o mesmo não será na progressão da doença aterosclerótica e assim se entende a perda de eficácia dos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, neste contexto de um desfecho composto. Um olhar atento sobre as curvas de sobrevivência revela que as mesmas tendem a se separar para além do sexto mês, sugerindo que o efeito benéfico possa ainda estar presente, mas precisando mais tempo para se manifestar.

Pelo contrário, as estatinas mostram nesta análise toda a sua eficácia como fármacos anti-aterogénicos que são e neste domínio revelam-se possuidores de um efeito que se manifesta mais tardiamente, como alguns estudos já mostraram<sup>[58]</sup>. Por este motivo, não surpreende que as estatinas não mostrem a sua eficácia quando se analisa apenas a ocorrência de morte,

num espaço temporal relativamente curto, mas apenas quando a análise se debruça sobre um composto mais vasto de eventos de natureza aterotrombótica.

Nesta série os IECAs continuam a não ter qualquer peso na análise de sobrevivência, não influenciando o desfecho final. É um ponto importante para discussão já que os IECAs fazem parte do grupos de fármacos com indicação classe I após SCA.

### III.13.7. Características anatómicas (estudo angiográfico)

À semelhança do que encontramos na análise da mortalidade a realização da angiografia coronária desempenha um papel significativo na separação do risco individual e repete-se o achado que nos diz que não realizar angiografia coronária no internamento pode significar um prognóstico semelhante a uma doença coronária envolvendo 2 ou 3 vasos.

Em termos genéricos podemos afirmar que a instituição de uma estratégia invasiva, com ou sem revascularização associada, configura um menor risco do desfecho composto que estamos a analisar [HR 0,548 (IC 95% 0,384 - 0,782)]. (Tabela III.13.14 e Figura III.13.9.).

**Tabela III.13.14.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da uma estratégia invasiva. Estratégia invasiva versus não-invasiva.

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
Invasiva (Não)	443	82	18,5%	361	81,5%	referência
Invasiva (Sim)	479	48	10,0%	431	90,0%	0,548 (0,384 - 0,782)
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	
<b>p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência &lt;0,001</b>						

**Tabela III.13.15.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza aterotrombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da uma estratégia invasiva. Análise confrontando a estratégia não-invasiva e a extensão da doença coronária encontrada nos doentes que realizaram angiografia coronária

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
Angiografia (Não)	443	82	18,5%	361	81,5%	1,796 (0,828 - 3,899)
0 a 1 vaso lesado	273	15	5,5%	258	94,5%	0,278 (0,074 - 1,049)
2 ou + vasos lesados	206	33	16,0%	173	84,0%	referência
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	
<b>p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência &lt;0,001</b>						

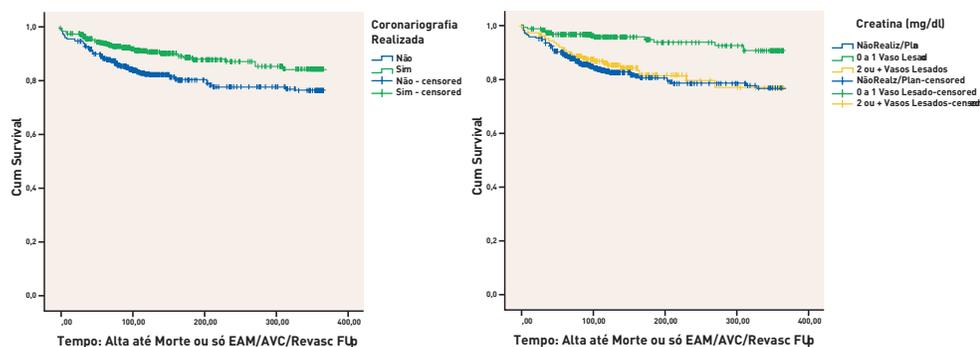
Quando na análise consideramos a não realização de angiografia coronária em conjunto com a estratificação em ordem ao número de vasos lesados, dos doentes que a realizaram, verificamos que a curva de sobrevivência correspondente à não adoção duma estratégia invasiva coincide com a dos doentes com doença coronária mais extensa. As taxas de eventos que cor-

roborem esta afirmação é de 18,5% nos doentes fora da estratégia invasiva; 16,0% nos doentes com doença de 2 ou 3 vasos; 5,5% nos doentes com doença menos importante, do ponto de vista angiográfico (Tabela III.13.15 e Figura III.13.9.).

Quando se comparam os doentes separando pela extensão da doença (0 ou 1 vaso lesado versus 2 ou 3 vasos lesados) e na comparação se inclui a não realização de estudo angiográfico, o grupo de mais baixo risco é o grupo com doença pouco importante, com uma taxa de eventos de 5,5%, sendo a taxa mais elevada nos doentes que não realizaram angiografia coronária, 18,5%.

Em sede de discussão voltaremos a este tema, já que importa refletir sobre as razões que podem explicar este resultado.

**Figura III.13.9.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica, quando os doentes se agrupam consoante se adota ou não uma estratégia invasiva (à esquerda) e quando se consideram em conjunto a não adoção dessa e a extensão da doença coronária encontrada na angiografia coronária (à direita).



### III.13.8. Revascularização miocárdica precoce

Na análise que fizemos sobre a ocorrência de morte e sobre os fatores que a poderiam influenciar, verificamos que a variável *revascularização miocárdica* não veio a ser incluída no modelo multivariado de previsão de risco no decurso do respetivo desenvolvimento. Como aí dissemos, este facto parece confirmar a ideia de que a revascularização miocárdica, pelo menos em termos de prevenção da morte, não tem eficácia na análise a doze meses, quando excluídos os eventos da fase aguda. Analisemos o que acontece quando à ocorrência de morte se associam outros eventos, incluindo a revascularização eletiva ou urgente.

Como se pode ver na Tabela III.13.16. os doentes que se sujeitaram a revascularização miocárdica após o episódio inicial, apresentaram uma taxa de eventos de 6,9% contra 18,5% nos restantes. Por outras palavras: a revascularização precoce reduz o risco do desfecho composto em 63% [HR 0,379 (IC 95% 0,243 - 0,590) p<0,001]. A separação das curvas é imediata após alta Figura III.13.10.

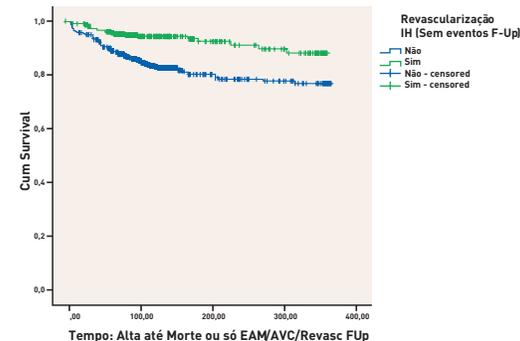
**Tabela III.13.16.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Taxa de eventos e risco relativo estimado em função da ocorrência de revascularização miocárdica precoce.

	Total	Eventos		Censuras		HR (IC 95%)
Revasc (Não)	574	106	18,5%	468	81,5%	referência
Revasc (Sim)	348	24	6,9%	324	93,1%	0,379 (0,243 - 0,590)
<b>Total</b>	<b>922</b>	<b>130</b>	<b>14,1%</b>	<b>792</b>	<b>85,9%</b>	

p-Valor na comparação das curvas de sobrevivência <0,001

Esta redução de risco na ordem dos 60% nos doentes que foram revascularizados na fase intra-hospitalar é um dado importante para a análise multivariada que a seguir se apresenta. Para interpretar estes resultados importa recordar que a revascularização contribui com cerca de metade dos eventos do desfecho composto.

**Figura III.13.10.** Análise de sobrevivência para um composto de eventos de natureza atero-trombótica. Análise do efeito da ocorrência de revascularização miocárdica precoce.



### III.13.9. Análise multivariada

#### Determinação de preditores de morte e ou enfarte do miocárdio e ou AVC e ou revascularização no seguimento a 12 meses

À semelhança do que fizemos na análise do desfecho morte, a associação entre variáveis e o desfecho composto, foi estudada usando o modelo de risco proporcional de COX, incluindo todas as variáveis potencialmente associadas ao risco de morte.

No modelo criado a revascularização miocárdica foi introduzida desde o início, a par com a disfunção renal, na medida em que se configuravam como dois potentes preditores de risco, um deles como agente agressor (a disfunção renal) e o outro como protetor (a revascularização). No modelo entraram 752 doentes, os quais sofreram 98 eventos (13,03%). Na Tabela III.13.17 descrevem-se os passos principais do modelo e na Tabela III.13.18 faz-se uma síntese dos resultados.

As variáveis finais com valor preditor sobre o risco de um desfecho composto de morte, ou AVC, ou enfarte miocárdio, ou revascularização são (Figura III.13.11.):

- revascularização miocárdica precoce, com efeito protetor (HR 0,324)
- antecedentes de doença arterial periférica (HR 2,476)
- frequência cardíaca > 81,5 bpm (HR 1,598)
- taxa de filtração glomerular < 66,37 ml/min (HR 1,938)
- hemoglobina < 13,15 g/dl (HR 1,875)
- doença multivascular (HR 2,120)

### III.13.10. Considerações finais e conclusões

De uma forma global os resultados não surpreendem. À exceção da história de doença arterial periférica que tem um significado estatístico mais fraco, traduzido pelo intervalo de confiança muito alargado, as restantes variáveis são coerentes e os seus resultados parecem fiáveis.

Uma combinação de fatores laboratoriais e hemodinâmicos, com a presença de manifestações de doença aterosclerótica como seja a doença arterial periférica e a doença coronária multivascular, determinam de forma marcante o prognóstico destes doentes, condicionado pela ocorrência de novas manifestações de doença aterotrombótica. Nesta análise apenas a revascularização surge como variável protetora e nenhum dos cinco grandes fármacos desempenha qualquer papel na mesma.

**Tabela III.13.17.** Análise multivariada para identificação de preditores independentes de risco para a ocorrência de um desfecho composto de eventos de natureza aterotrombótica. Modelo proporcional de risco pelo método de COX

VARIABLES IN THE EQUATION				95.0% CI for OR		
	B	Sig.	OR	Lower	Upper	
Step 1	Revascularização IH	-,956	<0,001	,384	,227	,650
	TFG ≤ 66.37	,943	<0,001	2,568	1,725	3,822
Step 2	Revascularização IH	-1,170	<0,001	,310	,180	,536
	TFG ≤ 66.37	,942	<0,001	2,564	1,724	3,814
	Doença Multivaso	,701	,003	2,016	1,276	3,186
Step 3	Revascularização IH	-1,176	<0,001	,309	,178	,536
	TFG ≤ 66.37	,731	,001	2,077	1,350	3,195
	Hb ≤ 13.15	,603	,007	1,827	1,177	2,835
	Doença Multivaso	,761	,001	2,140	1,346	3,402
Step 4	Revascularização IH	-1,202	<0,001	,301	,173	,523
	Antecedentes: DAP	1,020	,017	2,774	1,201	6,404
	TFG ≤ 66.37	,728	,001	2,070	1,344	3,188
	Hb ≤ 13.15	,637	,005	1,890	1,215	2,942
	Doença Multivaso	,806	,001	2,239	1,403	3,574
Step 5	Revascularização IH	-1,128	<0,001	,324	,186	,564
	Antecedentes: DAP	,907	,035	2,476	1,067	5,749
	FC ≥ 81.5	,469	,024	1,598	1,064	2,401
	TFG ≤ 66.37	,661	,003	1,938	1,256	2,988
	Hb ≤ 13.15	,629	,005	1,875	1,208	2,910
	Doença Multivaso	,751	,002	2,120	1,328	3,383
Step 6	Revascularização IH	-1,100	<0,001	,333	,191	,579
	FC ≥ 81.5	,503	,015	1,654	1,104	2,478
	TFG ≤ 66.37	,663	,003	1,941	1,260	2,991
	Hb ≤ 13.15	,595	,008	1,813	1,171	2,805
	Doença Multivaso	,706	,003	2,026	1,275	3,218
Step 7	Revascularização IH	-1,128	<0,001	,324	,186	,564
	Antecedentes: DAP	,907	,035	2,476	1,067	5,749
	FC ≥ 81.5	,469	,024	1,598	1,064	2,401
	TFG ≤ 66.37	,661	,003	1,938	1,256	2,988
	Hb ≤ 13.15	,629	,005	1,875	1,208	2,910
	Doença Multivaso	,751	,002	2,120	1,328	3,383

**Tabela III.13.18.** Variáveis independentes na identificação do risco do desfecho composto de natureza aterotrombótica. Modelo final.

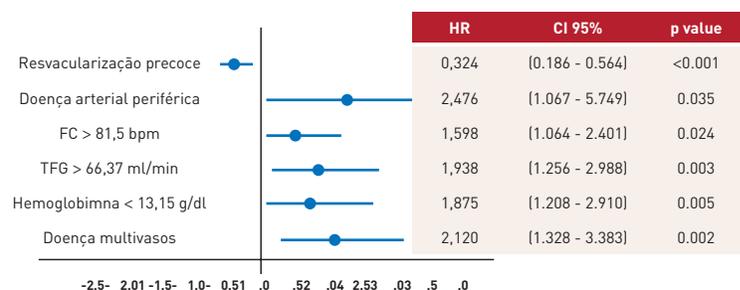
Variável	Relação de risco	IC 95%	Valor de p
Revascularização miocárdica precoce	0.324	0.186 - 0.564	<0.001
Antecedentes de doença arterial periférica	2.476	1.067 - 5.749	0.035
FC ≥ 81,5 bpm	1.598	1.064 - 2.401	0.024
TFG < 66,37 ml/min	1.938	1.256 - 2.988	0.003
Hemoglobina ≤ 13,15 g/dl	1.875	1.208 - 2.910	0.005
Doença multivasos	2.120	1.328 - 3.383	0.002

No estudo do desfecho composto optamos por testar, do ponto de vista estatístico, a população como um todo global, sem dividir em grupos, de teste e de treino. É uma opção que se justifica por algumas razões. Em primeiro lugar porque não é este o objetivo primário do projeto; em segundo lugar porque a divisão iria gerar subgrupos muito pequenos; em terceiro lugar porque os resultados são consistentes e ajustados ao nosso conhecimento, sem surpresa inesperada.

Da mesma forma que constatamos quando analisamos o desfecho morte isoladamente, as variáveis de risco determinadas na admissão desempenham um papel crucial na estimativa de risco nestes doentes. As manifestações agudas da doença coronária não são apenas incidentes no processo aterosclerótico, mas fazem parte da história de uma doença que por natureza é crónica. Assim se compreende que as características que contribuem para o agravamento da doença aterosclerótica e que são marcos na sua história, possam ter peso importante no prognóstico o qual vai para além do episódio agudo.

Uma lição importante a reter é que nunca podemos subestimar esta doença e mesmo quando tudo parece correr bem e os doentes têm alta após o melhor tratamento que lhes podemos dar, o risco que os acompanhava na admissão continua a marcá-los para o futuro.

**Figura III.13.11.** Variáveis independentes e seu risco relativo na previsão de um desfecho composto de natureza aterotrombótica, num horizonte temporal de doze meses



### III.14. O HOSPITAL DE SANTO ANDRÉ NO CONTEXTO NACIONAL

A análise do desempenho e os resultados obtidos, por outras palavras, a análise da qualidade na atividade hospitalar, não está completa enquanto não for sujeita a uma validação externa, seja com base em padrões pré-estabelecidos, seja comparando com o desempenho de outras instituições de referência. Apenas a título de exemplo e para reforçar esta ideia, recorda-se que é este o propósito do chamado programa SINAS (Sistema Nacional de Avaliação em Saúde), levado a cabo pela Entidade Reguladora de Saúde, uma das ferramentas hoje utilizadas para avaliar o desempenho das instituições de saúde em Portugal<sup>[92]</sup>.

O presente estudo não ficaria completo sem uma análise, na qual se possam confrontar as características e o desempenho obtidos no Hospital de Santo André, com os de outras instituições que em Portugal tratam doentes com SCA.

Para esta análise e para selecionar centros que pudessem servir de comparadores, teve-se em conta um pressuposto de natureza clínica relacionado com o tipo de reperfusão realizada (farmacológica ou mecânica), admitindo-se que se os hospitais usam uma ou outra destas modalidades de tratamento com características diferentes também os respetivos resultados poderão ser diferentes.

Esta análise comparativa visa ainda consolidar os resultados encontrados na população do Hospital de Santo André, validando-os e permitindo também generalizá-los para um horizonte mais largo.

Baseadas nestes considerandos foram realizadas duas análises tendo em conta dois tipos de hospitais:

- hospitais cuja modalidade de reperfusão foi predominantemente fibrinólise e que passamos a designar por "hospitais fibrinólise";
- hospitais cuja modalidade de reperfusão foi predominantemente através de angioplastia coronária, os quais passamos a designar por "hospitais intervenção".

#### III.14.1. Metodologia

A seleção dos hospitais para as análises comparativas foi feita pelo Centro Nacional de Dados em Cardiologia (CNCDC) da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, desconhecendo o autor deste trabalho o número e a identificação dos hospitais selecionados.

Para esta seleção foram consideradas as seguintes características:

- **"Hospitais fibrinólise"**: centros que, no período temporal a que este trabalho se reporta (2002 a 2008), a terapêutica fibrinolítica representou, pelo menos, 70% dos doentes submetidos a terapêutica de reperfusão;
- **"Hospitais intervenção"**: centros que, no período temporal a que este trabalho se reporta (2002 a 2008), a terapêutica por angioplastia (angioplastia primária) representou, pelo menos, 70% dos doentes submetidos a terapêutica de reperfusão.
- Apenas foram considerados os registos que tinham informação de seguimento, que no Registo Nacional foi de apenas seis meses.
- Não foram incluídos os registos oriundos dos três grandes hospitais universitários (S. João, Universidade de Coimbra e Sta Maria), admitindo que a sua inclusão pudesse criar desequilíbrios nas amostras a analisar.

- Para efeitos de comparação com estas populações o seguimento dos doentes do Hospital de Santo André foi censurado ao final de seis meses.
- A identificação dos centros foi mantida de forma oculta ao investigador. Por forma a tornar as amostras homogéneas e comparáveis, foi aplicado um score de propensão sobre as características basais das populações em análise.

### Seleção de registos

Para seleção da amostra foi feita uma interrogação à base de dados do CNCDC, após autorização formal do Presidente da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, ouvido o responsável daquele centro, de acordo com o respetivo regulamento.

Com base nos critérios estabelecidos selecionaram-se 9610 registos, 6664 referentes a "hospitais fibrinólise" e 2946 registos referentes a "hospitais intervenção".

Admitindo como provável encontrarem-se diferenças importantes na análise comparativa, as populações foram tornadas homogéneas através de um score de propensão, o qual foi criado emparelhando as populações de acordo com as suas características basais, designadamente demográficas, fatores de risco e carga aterosclerótica, bem como o tipo de terapêutica prévia à admissão por SCA.

### III.14.2. Análise comparativa Hospital Santo André versus "hospitais fibrinólise"

Nesta análise foram incluídos 963 doentes do Hospital de Santo André (12.6%) e 6664 doentes dos restantes "hospitais fibrinólise" (87.3%).

Na Tabela III.14.1 são descritas as características mais importantes e das quais se podem extrair ilações com significado clínico.

Numa análise sumária destes resultados verifica-se que as duas populações, nas suas características basais, não divergem de forma substancial, contudo, no momento da admissão surgem alguns dados aparentemente contraditórios. Apesar de no grupo de doentes do Hospital de Santo André haver mais doentes com *score* TIMI mais elevado, o número de doentes em classe Killip > 1, bem como o número deles com depressão de ST são superiores no grupo comparador.

O tipo de intervenções realizadas no internamento é substancialmente diferente, quer na forma de utilização dos diferentes fármacos, quer no recurso às técnicas invasivas.

A taxa de reperfusão nos doentes com EAMCST é superior no Hospital de Santo André (63,8% versus 60,5%;  $p=0,029$ ), assim como é ligeiramente mais rápido o início desta terapêutica. Apesar do valor da mediana ser semelhante, o valor do percentil 25 é mais baixo (126 minutos versus 135 minutos no comparador) o que globalmente confere uma diferença com significado estatístico, ainda que marginal ( $p = 0,044$ ).

A utilização de fármacos com influência no prognóstico é superior no Hospital de Santo André, designadamente de clopidogrel (63,4% versus 48,1%;  $p < 0,001$ ), de bloqueadores dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos (82,3% versus 72,5%;  $p < 0,001$ ) e de Bloqueadores das GP IIb/IIIa (24,1% versus 13,9%;  $p < 0,001$ ).

A angiografia pré-alta e a revascularização, foram mais usadas no grupo comparador. A angiografia em 61,7% versus 51,9% ( $p < 0,001$ ) e a revascularização em 47,0% versus 37,8% ( $p < 0,001$ ).

Como previamente se definiu, o passo seguinte foi procurar uniformizar as populações tornando-as equilibradas nas suas características basais e no momento de admissão e desse modo procurar identificar diferenças de abordagem intra-hospitalar e as suas consequências sobre o prognóstico.

O *score* de propensão criou duas populações de 775 doentes em cada grupo.

**Tabela III.14.1. Análise comparativa das características basais e tipo de abordagem clínica no Hospital de Santo André e no grupo de "hospitais fibrinólise"**

	Santo André N=963	Hospitais fibrinólise N=6664	Valor de p
<b>Características basais</b>			
Idade (anos)	66±12	65±13	0,390
> 72 anos	35,7%	39,1%	0,714
Diabetes	26,2%	26,4%	0,889
HTA	55,4%	60,4%	0,007
DAP prévia	3,6%	2,4%	0,020
EAM prévio	16,1%	17,0%	0,483
ICP prévia	4,3%	5,1%	0,245
Aspirina prévia	21,1%	22,0%	0,540
IECA prévio	23,4%	23,5%	0,861
<b>Características na admissão</b>			
TA na entrada (mmHg)	148±30	142±29	<0,001
FC na entrada (bpm)	77±19	78±20	0,341
Depressão de ST	21,7%	38,4%	<0,001
EAM anterior (supra ST)	41,4%	42,3%	0,872
Cl. Killip > I (entrada)	14,4%	18,5%	0,002
TIMI alto risco	19,8%	11,5%	<0,001
<b>Intervenção terapêutica no internamento</b>			
Taxa de reperfusão (EAMCSST)	63,8%	60,5%	0,029
Sintomas-reperfusão (tempo em mins) Mediana /P25 /P75	200/126/308	200/135/310	0,044
Estatina	80,9%	82,7%	0,176
IECA	64,9%	79,5%	<0,001
Clopidogrel	63,4%	48,1%	<0,001
Bloqueadores dos receptores das GP IIb/IIIa	24,1%	13,9%	<0,001
Bloqueadores receptores $\beta$ -adrenérgicos	82,3%	76,5%	<0,001
<b>Outras características</b>			
Função VE conservada	68,6%	50,8%	<0,001
Classe KK máximo > 1	26,4%	23,3%	0,002
Angiografia pré-alta	51,9%	61,7%	<0,001
Doença multivasos	43,2%	49,3%	0,010
Revascularização pré-alta	37,8%	47,0%	<0,001
Taxa de revascularização	72,8%	72,4%	0,780

DAP - doença arterial periférica; EAM - enfarte agudo do miocárdio; HTA - hipertensão arterial; ICP - intervenção coronária percutânea; IECA - inibidor do enzima de conversão da angiotensina

(\*) percentagem de vasos de revascularização em função do número de angiografias

Uniformizadas as populações, ficamos com dois grupos equilibrados, ressaltando-se apenas a manutenção de um número de doentes de mais alto risco superior na população do Hospital de Santo André. O score TIMI utiliza variáveis que vão para além das que consideramos, que não podemos controlar e daí esta diferença.

Harmonizados os dois grupos, o número de variáveis analisadas cuja comparação revela diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos de doentes diminuiu para cerca de metade (Tabela III.14.2.).

**Tabela III.14.2. Análise comparativa das características basais e tipo de abordagem clínica no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinólise", após aplicação de um score de propensão para harmonização dos dois grupos**

	Santo André N=963	Hospitais fibrinólise N=6664	Valor de p
<b>Características basais</b>			
Idade (anos)	66±12	67±12	0,133
> 72 anos	36,5%	38,7%	0,373
Diabetes	27,1%	31,2%	0,074
HTA	58,6%	60,0%	0,570
DAP prévia	3,0%	3,7%	0,397
EAM prévio	16,4%	18,6%	0,256
ICP prévia	4,4%	4,1%	0,801
Aspirina prévia	23,0%	25,3%	0,285
IECA prévio	26,3%	28,8%	0,280
<b>Características na admissão</b>			
TA na entrada (mmHg)	147±30	144±28	0,048
FC na entrada (bpm)	77±19	77±19	0,629
Depressão de ST	23,0%	24,1%	0,169
EAM anterior (supra ST)	44,0%	37,7%	0,264
Cl. Killip > I (entrada)	14,7%	13,9%	0,664
TIMI alto risco	20,1%	8,7%	<0,001
<b>Intervenção terapêutica no internamento</b>			
Taxa de reperfusão (EAMCSST)	65,6%	59,8%	0,026
Sintomas-reperfusão (tempo em mins) Mediana /P25 /P75	205/120/320	230/150/330	0,321
Estatina	80,3%	80,8%	0,816
IECA	66,5%	76,8%	<0,001
Clopidogrel	62,3%	50,3%	<0,001
Bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa	23,6%	13,6%	<0,001
Bloqueadores recetores β-adrenérgicos	82,4%	71,4%	<0,001
<b>Outras características</b>			
Função VE conservada	68,1%	66,2%	0,734
Classe KK máximo > 1	26,7%	24,8%	0,331
Angiografia pré-alta	51,9%	61,8%	<0,001
Doença multivasos	42,5%	47,8%	0,124
Revascularização pré-alta	37,0%	48,0%	<0,001
Taxa de revascularização	71,4%	73,4%	0,877

DAP - doença arterial periférica; EAM - enfarte agudo do miocárdio; HTA - hipertensão arterial; ICP - intervenção coronária percutânea; IECA - inibidor do enzima de conversão da angiotensina

(\*) percentagem de vasos de revascularização em função do número de angiografias

De grande importância, destaca-se maior taxa de reperfusão no EAMCSST no Hospital de Santo André (65,6% versus 59,8%; p=0,026), bem como os tempos no procedimento, cujas diferenças se acentuaram com a harmonização dos grupos em comparação. Apesar de nesta análise as diferenças nos tempos não atingirem significado estatístico, a mediana do tempo porta-agulha é 25 minutos mais baixa (205 versus 230 minutos), assim como o percentil 25 é também 30 minutos mais rápido (120 versus 150 minutos).

Como os dados revelam, no Hospital de Santo André predominou uma estratégia mais conservadora no que respeita ao uso de métodos invasivos, sendo o recurso à terapêutica farmacológica mais intensivo.

À exceção dos IECAs, no Hospital de Santo André foram usados mais vezes o clopidogrel (62,3% versus 50,3%; p<0,001), os inibidores dos recetores das GP IIb/IIIa (23,6% versus 13,6%; p<0,01) e os bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos (82,4% versus 71,4%; p<0,001).

Por sua vez, no grupo comparador, mantém-se um maior recurso às técnicas invasivas, designadamente a realização de angiografia coronária (61,8% versus 51,9%; p <0,001) e de revascularização miocárdica pré-alta (48,0% versus 37,0%).

### Seguimento a seis meses

O passo seguinte nesta análise foi procurar diferenças no seguimento destes doentes ao fim de seis meses, pois no Registo Nacional o seguimento limita-se a esse lapso de tempo, embora nas análises realizadas exclusivamente nos nossos doentes e que incidiram no período pós alta tenhamos, por colheita complementar de dados, estendido esse período a doze meses, como se viu na respetiva apresentação de resultados e oportunamente referimos (Capítulo II).

Para o efeito foram construídas as curvas de sobrevivência (curvas de Kaplan Meier) e comparadas as duas populações, com e sem aplicação do score de propensão. Atendendo a que os resultados são praticamente sobreponíveis, optamos por apresentar apenas os resultados após aplicação da técnica de harmonização dos grupos. As curvas de sobrevivência foram construídas para os seguintes desfechos:

- morte
- morte e ou enfarte do miocárdio
- morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica
- o anterior a que se associou o acidente vascular cerebral

Ao considerar quatro tipos de desfecho diferentes, ao contrário do que foi feito na análise dos resultados do Hospital de Santo André, em que apenas se consideraram dois (morte e o quadruplo composto de morte, enfarte do miocárdio, AVC e revascularização), tivemos como intenção explorar as várias possibilidades de encontrar diferenças, as quais pudessem enriquecer a nossa reflexão.

### Análise do evento morte

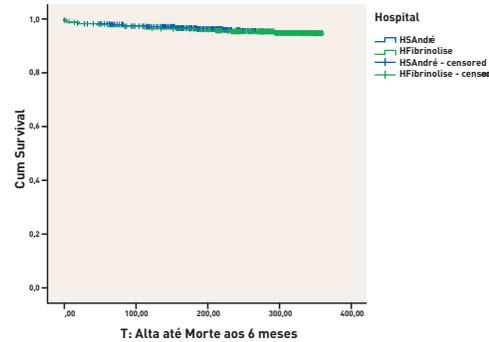
A taxa acumulada de morte foi de 4,0% no Hospital de Santo André e de 6,2% no grupo comparador, diferença esta sem significado estatístico (p=0,229) (Tabela III.14.3. e Figura III.14.1.).

**Tabela III.14.3.** Análise comparativa da taxa de morte acumulada a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinolise"

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	775	31	4,0%	744	96,0%
H. Fibrinolise	775	48	6,2%	727	93,8%
<b>Total</b>	<b>1550</b>	<b>79</b>	<b>5,1%</b>	<b>1471</b>	<b>94,9%</b>

log rank 0.229

**Figura III.14.1.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte, no Hospital de Santo André no grupo "Hospitais fibrinolise".



### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio

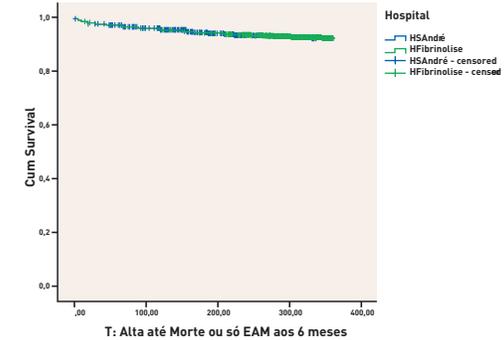
A taxa de eventos acumulada ao fim de seis meses foi de 6,6% no Hospital de Santo André e de 8,4% no grupo comparador, diferença esta sem significado estatístico ( $p=0,625$ ) (Tabela III.14.4 e Figura III.14.2.).

**Tabela III.14.4.** Análise comparativa da taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinolise".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	775	50	6,6%	705	93,4%
H. Fibrinolise	774	65	8,4%	709	91,6%
<b>Total</b>	<b>1529</b>	<b>115</b>	<b>7,5%</b>	<b>1414</b>	<b>92,5%</b>

log rank 0.625

**Figura III.14.2.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio, no Hospital de Santo André no grupo "Hospitais fibrinolise".



### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica

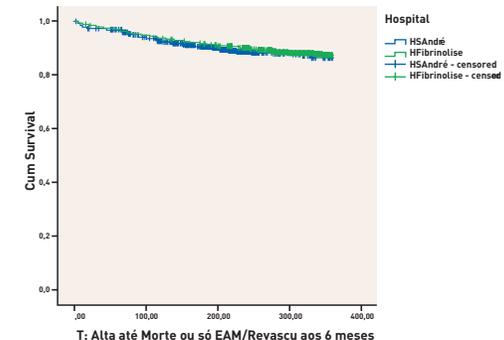
A taxa acumulada de eventos foi de 11,1% no Hospital de Santo André e de 17,2% no grupo comparador, diferença esta com significado estatístico ( $p=0,038$ ) (Tabela III.14.5. e Figura III.14.3.).

**Tabela III.14.5.** Análise comparativa da taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinolise".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	740	82	11,1%	658	88,9%
H. Fibrinolise	766	132	17,2%	634	82,8%
<b>Total</b>	<b>1506</b>	<b>214</b>	<b>14,2%</b>	<b>1292</b>	<b>85,8%</b>

log rank 0.038

**Figura III.14.3.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica, no Hospital de Santo André no grupo "Hospitais fibrinolise".



### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral

A taxa acumulada de eventos ao fim de seis meses foi de 12,4% no Hospital de Santo André e de 18,4% no grupo comparador, diferença esta que se aproxima da significância estatística convencional ( $p=0,076$ ) (Tabela III.14.6 e Figura III.14.4.).

**Tabela III.14.6.** Análise comparativa da taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinólise".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	742	92	12,4%	650	87,6%
H. Fibrinólise	765	141	18,4%	624	81,6%
Total	1507	233	15,5%	1274	84,5%

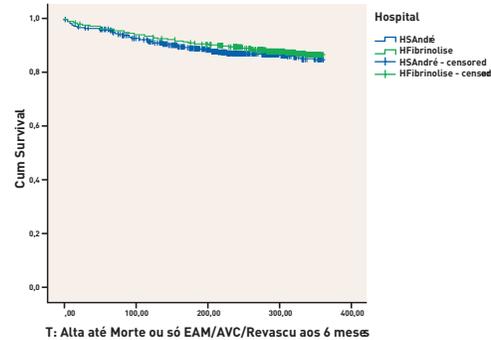
log rank 0.076

### Análise global dos resultados

A análise das curvas de Kaplan-Meier demonstram que apesar das diferenças de atitude na abordagem deste doentes, os resultados a seis meses são semelhantes, em particular nos eventos morte isoladamente e no composto morte e ou enfarte do miocárdio, desfecho este que reflete de forma mais fiável a progressão da doença coronária.

A principal limitação desta análise encontra-se no curto tempo de seguimento considerado. As tendências que se verificam aos seis meses favorecem o grupo Hospital de Santo André, ficando em aberto a hipótese de um seguimento mais longo acentuar estas diferenças.

**Figura III.14.4.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais fibrinólise"



Como é conhecido, o papel da revascularização miocárdica precoce após SCA é particularmente relevante no período imediato, logo após o evento. Apesar do grupo comparador ter uma taxa de revascularização superior, não foi suficiente para separar os dois grupos, apesar de a taxa de eventos surgir de forma predominante menos de um mês depois (mediana de 49 dias) como descrevemos no capítulo III.13 .

Ao termos incluído no presente estudo apenas doentes após alta hospitalar e desse modo termos excluído da análise os eventos intra-hospitalares, podemos ter criado um ambiente propício a uma menor eficácia da revascularização. Ou por outras palavras, podemos ter gerado uma menor capacidade de deteção dos seus benefícios.

Por outro lado, o impacto da terapêutica farmacológica faz-se habitualmente sentir a mais longo prazo, mas não podemos excluir a hipótese de que o balanço entre os dois grupos possa ser consequência de um equilíbrio resultante de uma maior taxa de revascularização num grupo e de uma terapêutica farmacológica mais intensa no outro.

É de realçar que na nossa amostra e como demonstramos anteriormente, os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, têm um peso importante no prognóstico dos doentes após SCA. Nessa análise, apenas estes fármacos e a dupla anti-agregação plaquetar separaram os doentes no que respeita ao risco de ocorrência de morte, apesar de nenhuma das drogas consideradas ter qualquer peso na análise multivariada e no modelo de risco obtido.

Na análise comparativa que estamos a apresentar, a taxa de utilização dos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e de clopidogrel é claramente superior no grupo do Hospital de Santo André, pelo que temos argumentos para defender que, uma hipotética vantagem, atribuível a uma taxa superior de revascularização pré-alta verificada no grupo comparador, se possa esbater graças a uma terapêutica médica mais adequada no grupo em discussão.

### III.14.3. Análise comparativa Hospital Santo André versus "hospitais intervenção"

Nesta análise foram incluídos 963 doentes do Hospital de Santo André (24.6%) e 2946 doentes dos restantes hospitais que têm como método preferencial de reperfusão a intervenção mecânica (75.4%).

Na Tabela III.14.7 são descritas as características mais importantes e das quais se podem extrair ilações com significado clínico.

**Tabela III.14.7.** Análise comparativa das características e forma de abordagem dos doentes com SCA no Hospital de Santo André e no grupo de Hospitais que têm como técnica preferencial de reperfusão a mecânica ("Hospitais intervenção").

	Santo André N=963	Hospitais fibrinólise N=6664	Valor de p
<b>Características basais</b>			
Idade (anos)	66±12	66±13	0,310
> 72 anos	35,7%	36,8%	0,564
Diabetes	26,2%	26,5%	0,818
HTA	55,4%	60,8%	0,006
DAP prévia	3,6%	4,1%	0,515
EAM prévio	16,1%	21,0%	<0,001
ICP prévia	4,3%	11,0%	<0,001
Aspirina prévia	21,1%	22,1%	0,507
IECA prévio	23,4%	21,5%	0,222
<b>Características na admissão</b>			
TA na entrada (mmHg)	148±30	146±32	0,102
FC na entrada (bpm)	77±19	79±21	0,011
Depressão de ST	21,7%	37,4%	<0,001
EAM anterior (supra ST)	41,4%	46,8%	0,162
Cl. Killip > I (entrada)	14,4%	14,4%	0,963
TIMI alto risco	19,8%	11,2%	<0,001
<b>Intervenção terapêutica no internamento</b>			
Taxa de reperfusão (EAMCSST)	63,8%	75,1%	<0,001
Sintomas-reperfusão (tempo em mins) Mediana /P25 /P75	200/126/308	220/150/310	0,044
Estatina	80,9%	93,0%	<0,001
IECA	64,9%	67,9%	0,087
Clopidogrel	63,4%	72,2%	<0,001
Bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa	24,1%	38,5%	<0,001
Bloqueadores recetores β-adrenérgicos	82,3%	67,8%	<0,001
<b>Outras características</b>			
Função VE conservada	68,6%	65,6%	<0,001
Classe KK máximo > 1	26,4%	32,0%	<0,001
Angiografia pré-alta	51,9%	83,7%	<0,001
Doença multivasos	43,2%	52,4%	<0,001
Revascularização pré-alta	37,8%	73,5%	<0,001
Taxa de revascularização	72,8%	85,1%	0,776

DAP - doença arterial periférica; EAM - enfarte agudo do miocárdio; HTA - hipertensão arterial; ICP - intervenção coronária percutânea; IECA - inibidor do enzima de conversão da angiotensina  
 (\*) percentagem de vasos de revascularização em função do número de angiografias

Ao contrário do que encontramos na comparação com os "hospitais fibrinólise", em que as amostras pareciam ser muitas semelhanças nas suas características basais, neste confronto com os "hospitais intervenção" surgem algumas diferenças clinicamente relevantes. Destaca-se, nestes hospitais, uma maior taxa de doentes com história prévia de enfarte do miocárdio e de revascularização, aspetos estes que seguramente podem influenciar toda a análise posterior.

À semelhança do que foi feito na comparação com os hospitais fibrinólise, foi aplicado um score de propensão por forma a homogeneizar as populações, emparelhando-as com base nas suas características basais, do mesmo modo que procedemos na comparação anterior (Tabela III.14.8.). Deste modo foram criadas duas populações de 663 doentes em cada grupo.

**Tabela III.14.8.** Análise comparativa das características e forma de abordagem dos doentes com SCA no Hospital de Santo André e no grupo de Hospitais "Hospitais intervenção", após aplicação de um score de propensão para harmonização das populações

	Santo André N=963	Hospitais fibrinólise N=6664	Valor de p
<b>Características basais</b>			
Idade (anos)	65±12	66±12	0,311
> 72 anos	35,0%	34,8%	0,954
Diabetes	25,3%	27,9%	0,291
HTA	58,4%	59,1%	0,780
DAP prévia	3,0%	3,5%	0,642
EAM prévio	16,1%	16,6%	0,824
ICP prévia	5,0%	5,0%	1,000
Aspirina prévia	21,6%	24,1%	0,266
IECA prévio	23,5%	23,2%	0,266
<b>Características na admissão</b>			
TA na entrada (mmHg)	147±29	147±31	0,840
FC na entrada (bpm)	77±19	79±22	0,057
Depressão de ST	25,5%	27,3%	0,082
EAM anterior (supra ST)	43,5%	44,0%	0,891
Cl. Killip > I (entrada)	14,0%	12,5%	0,418
TIMI alto risco	20,5%	6,6%	<0,001
<b>Intervenção terapêutica no internamento</b>			
Taxa de reperfusão (EAMCSST)	66,6%	79,7%	0,001
Sintomas-reperfusão (tempo em mins) Mediana /P25 /P75	200/120/315	220/135/315	0,617
Estatina	82,3%	93,0%	<0,001
IECA	67,5%	67,4%	0,971
Clopidogrel	62,5%	74,8%	<0,001
Bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa	24,1%	35,5%	<0,001
Bloqueadores recetores β-adrenérgicos	82,5%	67,8%	<0,001
<b>Outras características</b>			
Função VE conservada	70,6%	69,2%	0,783
Classe KK máximo > 1	26,2%	21,8%	0,186
Angiografia pré-alta	53,1%	87,5%	<0,001
Doença multivasos	42,3%	52,7%	0,002
Revascularização pré-alta	38,0%	74,9%	<0,001
Taxa de revascularização	71,6%	85,1%	0,065

DAP - doença arterial periférica; EAM - enfarte agudo do miocárdio; HTA - hipertensão arterial; ICP - intervenção coronária percutânea; IECA - inibidor do enzima de conversão da angiotensina  
 (\*) percentagem de vasos de revascularização em função do número de angiografias

Apesar do emparelhamento das populações a amostra do Hospital Santo André mantém uma taxa de doentes de mais alto risco, determinado pelo score TIMI, superior ao grupo comparador.

Como seria de esperar a abordagem dos doentes é muito diferente. A taxa de reperfusão é superior nos "hospitais intervenção", dado que se repete em outras séries, corroborando o conceito de que, nos hospitais com capacidade para intervenção coronária, a taxa de reperfusão é superior. Estes hospitais beneficiam da referenciação de doentes encaminhados pelas unidade que optam por transferir em vez de tratar no local com fibrinólise, o que por si só contribui para esse aumento percentual. Apesar de ter perdido a significância estatística que se verificava na análise inicial, é de realçar que nestes hospitais o tempo sintomas-reperfusion é mais longo, com uma mediana 20 minutos superior. Esta diferença está presente nas duas análises e provavelmente reflete o acréscimo de tempo associado à transferência institucional quando esta ocorre.

Uma vez mais a amostra do Hospital de Santo André evidencia uma utilização de bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos superior, perdendo na comparação em todos os outros parâmetros considerados. Também nesta comparação e à semelhança das anteriores, o número de doentes com função VE conservada é semelhante.

### Seguimento a seis meses

Do mesmo modo que fizemos na comparação com os "hospitais fibrinólise", analisamos de seguida a taxa de ocorrências nos seis meses de seguimento, tendo para o efeito sido construídas curvas de sobrevivência (Kaplan Meier) para os desfechos considerados:

- morte
- morte e ou enfarte do miocárdio
- morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica
- o anterior a que se associou o acidente vascular cerebral

### Análise do evento morte

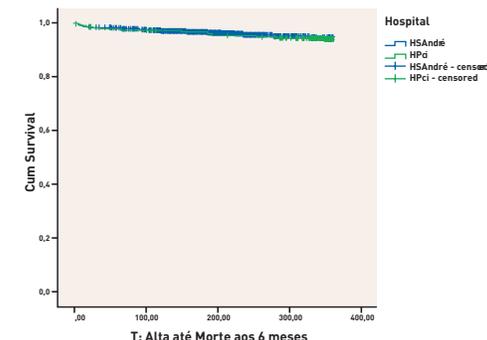
A taxa acumulada de morte aos seis meses foi de 4,2% no grupo de doentes do Hospital de Santo André e 5,0% no grupo comparador, diferença sem significado estatístico ( $p = 0,896$ ) (Tabela III.14.9. e Figura III.14.5.).

**Tabela III.14.9.** Análise comparativa da taxa de morte acumulada a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo de "Hospitais intervenção".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	663	28	4,2%	635	95,8%
H. Fibrinólise	663	33	5,0%	630	95,0%
Total	1326	61	4,6%	1265	95,4%

log rank 0.896

**Figura III.14.5.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais intervenção".



### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio

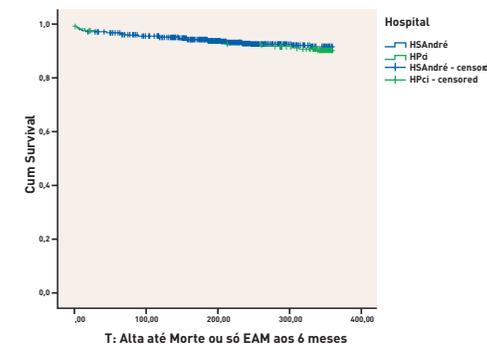
A taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio, aos seis meses, foi de 6,5 % no grupo de doentes do Hospital de Santo André e 8,2 % no grupo comparador, diferença sem significado estatístico ( $p=0,910$ ) (Tabela III.14.10. e Figura III.14.6.).

**Tabela III.14.10.** Análise comparativa da taxa de morte e ou enfarte do miocárdio acumulada a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo de "Hospitais intervenção".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	644	42	6,5%	602	93,5%
H. Fibrinólise	660	54	8,2%	606	91,8%
Total	1304	96	7,4%	1208	92,6%

log rank 0.910

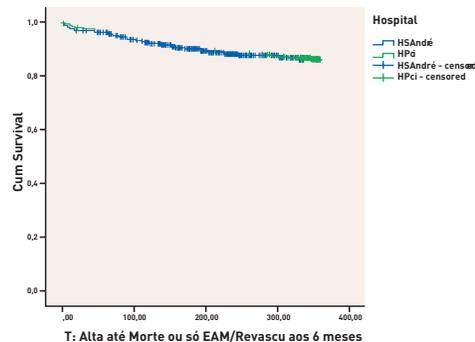
**Figura III.14.6.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais intervenção".



### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica

A taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica, aos seis meses, foi de 11,6 % no grupo de doentes do Hospital de Santo André e 12,7 % no grupo comparador, diferença sem significado estatístico ( $p=0,541$ ) (Tabela III.14.11. e Figura III.14.7.).

**Figura III.14.7.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais intervenção".



**Tabela III.14.11.** Análise comparativa da taxa de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica acumulada a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo de "Hospitais intervenção".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	630	73	11,6%	557	88,4
H. Fibrinólise	662	84	12,7%	578	87,3
Total	1292	157	12,2%	1135	87,8%

log rank 0.541

### Análise do evento morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral

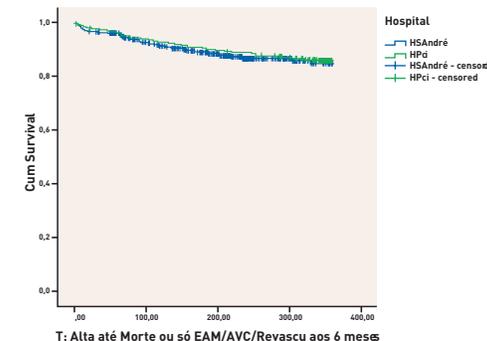
A taxa acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral, aos seis meses, foi de 13,1 % no grupo de doentes do Hospital de Santo André e 13,4% no grupo comparador, diferença sem significado estatístico ( $p=0,267$ ) (Tabela III.14.12. e Figura III.14.8.).

**Tabela III.14.12.** Análise comparativa da taxa de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização miocárdica e ou acidente vascular cerebral acumulada a seis meses, no Hospital de Santo André e no grupo de "Hospitais intervenção".

	N Total	N Eventos	% Eventos	N Cens.	% Cens.
H. Santo André	632	83	13,1%	549	86,9%
H. Fibrinólise	662	89	13,4%	573	86,6%
Total	1294	172	13,3%	1122	86,7%

log rank 0.267

**Figura III.14.8.** Curvas de Kaplan Meier comparando a ocorrência acumulada de morte e ou enfarte do miocárdio e ou revascularização e ou acidente vascular cerebral, no Hospital de Santo André e no grupo "Hospitais intervenção".



### Análise global dos resultados

Repetindo os resultados da comparação com os hospitais fibrinólise a comparação com os "hospitais intervenção" mostra que, apesar das diferenças na abordagem terapêutica, ao final de seis meses de seguimento, a taxa de eventos é perfeitamente sobreponível. Não se regista qualquer sinal de divergência nas curvas de sobrevivência, independentemente dos alvos que se procuram.

Um aspeto de grande importância que deve ser destacado é a elevada taxa de eventos a que estas populações estão sujeitas num lapso de tempo curto e que os números reportados revelam.

Com base nos resultados do presente trabalho não é possível concluir que o desfecho de doentes após enfarte do miocárdio é indiferente do tipo de cuidados prestados. Contudo, estes resultados permitem manter em aberto o debate sobre as melhores estratégias em doentes com SCA. De algum modo sai também reforçado o conceito que muitos partilham, que nestes doentes uma estratégia seletiva, aplicada caso a caso, pode conduzir a resultados que não se distanciam das estratégias de abordagem em que tudo é igual para todos.

Mais de 80% dos doentes dos "hospitais intervenção" foram submetidos a angiografia coronária antes da alta hospitalar e duas vezes mais doentes foram sujeitos a revascularização, quando se compara com a população do Hospital de Santo André.

Na análise que anteriormente realizamos e na qual procuramos variáveis preditoras do risco de morte, a revascularização precoce associou-se a uma ocorrência de morte a doze meses claramente inferior. Contudo, no modelo de risco construído com base em análise multivariada, a revascularização não tem qualquer peso independente para a previsão do risco de morte. A revascularização tem apenas lugar nos modelos de risco quando se analisa o desfecho composto quadruplo (morte e ou enfarte e ou nova revascularização e ou AVC).

Uma nota adicional a propósito do significado do score TIMI nesta análise. Apesar de no nosso estudo não se ter revelado o melhor identificador de risco, já que o score GRACE o superou em poder discriminante, aquele foi usado por não ser possível determinar o score GRACE na população incluída no Registo Nacional de SCA, por falta da informação necessária, no tocante aos doentes do comparador.

Contudo, a diferença que se encontra no nível de risco das duas populações, mostrando que nos "hospitais intervenção" o número de doentes de alto risco é inferior, permite considerar que os benefícios da revascularização se podem ter perdido, pelo menos em parte. Os estudos clínicos<sup>193</sup> já nos ensinaram que o efeito prognóstico favorável da revascularização está limitada aos doentes de mais alto risco, realidade que foi vertida para as recomendações da *European Society of Cardiology*.

Finalmente uma palavra para o valor desta análise e a forma como ajuda a interpretar uma realidade local como a do Hospital de Santo André. Fica bem patente que há, ou pelo menos havia no momento da recolha desta informação, duas realidades com características próprias no que respeita à abordagem e tratamento dos doentes com SCA em Portugal.

A realidade que nos caracterizava e que é partilhada por muitos outros é dominada pela falta de facilidades para levar a cabo uma estratégia invasiva sistemática. A segunda realidade é aquela que reúne os centros que abordam esta patologia de uma forma invasiva sistemática. Com todas as limitações que este estudo tenha e com toda a controvérsia que os nossos achados possam vir a gerar, os resultados do tratamento destes doentes no Hospital de Santo André não se afastam do verificado em outros hospitais, mesmo considerando aqueles que pelo tipo de abordagem que têm praticam uma cardiologia mais agressiva, com mais consumo tecnológico e seguramente, do ponto de vista económico, mais dispendiosa.

Estes resultados permitem-nos concluir que nos hospitais sem capacidade para intervenção precoce uma estratégia orientada para a seleção em função do risco pode continuar a ser adequada.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSSÃO



O nosso estudo visou, recordemo-los, os seguintes objetivos:

- caracterizar a população admitida num hospital não-terciário, afastado dos grandes centros demográficos, sem capacidade para realizar técnicas de cardiologia de intervenção.
- tendo em mente as *guidelines* europeias para o tratamento de doentes com SCA, confrontar a realidade do hospital com a de outros centros de idêntico nível tecnológico e de nível superior, investigando as respetivas implicações prognósticas, designadamente através de modelos de risco apropriados.

Para os atingir foi estabelecido um extenso programa de investigação clínica, que incidiu sobre uma base de dados de 963 doentes sobreviventes a um episódio de SCA, oriundos de um único centro, o Hospital de Santo André, incluídos no Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas, propriedade da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

O Hospital de Santo André é um hospital não terciário, na época de coleção de casos (2002-2008) sem facilidades para a realização de técnicas invasivas e sem disponibilidade de cardiologista nas 24 horas do dia. Com estas características a referência para procedimentos invasivos era necessariamente seletiva, sendo a transferência dos doentes mais graves, a requerer cuidados mais diferenciados, uma exigência.

Para a investigação apenas foram incluídos os doentes sobreviventes ao episódio agudo e os doze meses após alta foi o período de seguimento considerado, no qual se avaliaram os diferentes desfechos.

Para além da morte, os eventos clássicos de natureza aterotrombótica também foram analisados, designadamente o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, assim como a revascularização miocárdica não programada, evento que reflete, ainda que de uma forma indireta, a progressão da doença coronária.

#### IV.1. TIPO DE DOENTES ESTUDADOS

As populações de doentes com SCA não são muito diferentes quando se considera um único centro ou a população portuguesa no seu todo.

Cerca de 17% dos doentes fazem parte do grupo diagnosticado como angina instável e os restantes dividem-se de forma praticamente igual por EAMCST e EAMSST. Como explicamos oportunamente, uma taxa de angina instável aparentemente exagerada deve-se ao uso tardio dos biomarcadores de necrose mais específicos. Este nosso valor está de acordo com o encontrado no RNSCA, publicado em 2004 por Jorge Ferreira e cols<sup>[15]</sup>, no qual se apontava para um valor de 15,7%. Uma redução deste valor encontra-se na publicação do mesmo registo em 2010<sup>[22]</sup> na qual se aponta para 13,1% de doentes com angina instável. Ainda mais recentemente, um relatório divulgado aos centros, não publicado e no qual se analisam doentes incluídos entre 2010 e 2013, aquele valor desce para 7,9%, mantendo perfeitamente igual a taxa de doentes com e sem supra de ST (44,4% e 44,3% respetivamente).

Apesar da sobreposição que naturalmente existe, já que um número indeterminado de doentes cujo diagnóstico foi de angina instável terá na realidade um enfarte do miocárdio, o seu

prognóstico é mais benigno, apesar de a extensão anatómica da doença coronária parecer sobreponível, como os nossos resultados indicam. A taxa de mortalidade a 12 meses foi de 0,6% nos doentes com angina instável, sendo de 3,2% nos doentes com EAMSST e de 7,4% nos doentes com EAMCST.

Os aspetos demográficos das populações em estudo são parte essencial para a compreensão dos resultados. A média de idades da nossa população é de  $66 \pm 12$  anos, valor muito próximo do que se encontra no Registo GRACE<sup>[94]</sup>, que se assemelha ao nosso registo já que inclui doentes com as três formas de apresentação de SCA, ou mesmo no CRUSADE<sup>[95]</sup>, que estudou uma população norte-americana.

Pelo contrário, nos estudos clínicos que validaram a introdução de novos antiplaquetares a realidade é bem diferente. No PLATO<sup>[89]</sup>, estudo englobando uma população alargada de doentes com SCA e no qual o ticagrelor foi estudado, a média de idades dos doentes foi cerca de cinco anos mais baixa do que no nosso centro. De igual modo, também no estudo TRITON-TIMI 38<sup>[90]</sup>, no qual o prasugrel foi estudado a idade média dos doentes incluídos foi cinco anos mais baixa. Também nos estudos que validam a estratégia invasiva após SCA se encontram diferenças substanciais nos grupos etários tratados. A título de exemplo, vale a pena referir que no estudo RITA-3<sup>[96]</sup> e no TACTICS-TIMI 18<sup>[97]</sup> a diferença de idades foi quatro anos mais baixa naqueles estudos.

Este é um dos problemas centrais quando se aplica a informação e as conclusões dos estudos clínicos, frequentemente afastados do mundo real pelo tipo de populações envolvidas.

Tão importante quanto a idade, a presença de fatores de risco e a história de doença aterosclerótica prévia documentada, são características que devem ser levadas em conta quando se analisa uma população com doença coronária aguda. Na presente série metade dos doentes são hipertensos, metade têm excesso ponderal, um quarto são obesos e um quinto são diabéticos, marcos importantes que naturalmente pesam no desfecho final e condicionam o prognóstico.

A história de doença aterosclerótica na população em análise é muito próxima da população incluída no Registo Nacional<sup>[22]</sup>: enfarte do miocárdio em 16,1% (18,5%); AVC/AIT em 5,7% (6,9%); DAP em 3,6% (3,0%); ICP em 4,6% (6,9%); CABG em 3,2% (3,9%). Como mais tarde veremos as características dos doentes não são iguais em todos os centros, já que o tipo de centro e as facilidades terapêuticas que têm, condiciona o tipo de doentes que recebem e tratam.

### A divisão das SCA por tipo nosológico

Para a análise global que nos propusemos levar a cabo, assumimos uma ideia que importa discutir. Os três tipos nosológicos que compõem a definição geral de SCA partilham mecanismos fisiopatológicos comuns e não são mais do que fases evolutivas distintas da doença coronária. Consoante a fase, as implicações para a terapêutica e o prognóstico, são naturalmente diferentes.

Os doentes com diagnóstico final de angina instável representam um grupo responsável por alguma confusão tendo em conta que os clássicos CPK e CPK-MB foram os únicos biomarcadores considerados em grande parte da amostra, pelo que temos de admitir que nestes doentes há populações que poderiam ser melhor separadas se fossem avaliados com base em troponinas.

Em termos práticos, a população com angina instável apresenta uma avaliação de risco com menos doentes classificados como de alto risco, independentemente do score de risco que se

utiliza. Contudo, é nos doentes com angina instável que se encontra a maior série de doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio e cirurgia coronária, confirmando que na realidade não se trata de uma população de baixo risco. Esta noção é confirmada quando se verifica que a taxa de doentes revascularizados após angina instável não é diferente quando comparada com o que se passa nas outras populações classificadas como enfarte do miocárdio.

A análise dos doentes com enfarte do miocárdio, com e sem supra-desnívelamento de ST revelou algumas características diferenciadoras. Os doentes com EAMSST representam uma população, em termos latos, mais doente, como se comprova pela presença de uma história de fatores de risco mais pesada, tendo, além disso, uma história de doença aterosclerótica mais grave. A presença de manifestações de doença aterosclerótica é muito marcada nesta população, chegando as diferenças a ser três vezes superior quando se considera a história prévia de enfarte do miocárdio, de angina de peito ou mesmo de revascularização miocárdica prévia. O estudo angiográfico confirma esta noção já que a maioria dos doentes com EAMSST apresenta doença de 2 ou 3 vasos, enquanto os doentes com EAMCST apresentam maioritariamente doença de 1 vaso.

Este resultado é partilhado por outras séries. Dawn Abbott e cols<sup>[98]</sup>, com base num registo promovido pelo *National Heart Blood and Lung Institute* mostrou que os doentes com EAMCST têm um número de lesões por doente menor, bem como o número de doentes com doença de 3 vasos é também menor, quando se compara com os doentes com EAMSST.

### Populações especiais. Doentes idosos

A comunidade científica reconhece hoje que há populações especiais no contexto da doença coronária aguda, as quais, pelas características clínicas que apresentam, ou pela forma como os abordamos, têm uma evolução diferente, habitualmente mais grave, requerendo e consumindo mais recursos.

Entre estas incluem-se as populações dos doentes mais idosos e os doentes diabéticos e num plano diferente, as doentes do género feminino.

Sendo a doença aterosclerótica uma doença cuja evolução é condicionada pelo próprio envelhecimento, em termos gerais, o doente idoso com SCA é mais grave e conseqüentemente tem um pior prognóstico.

Os doentes com idade igual ou superior a 75 anos, os quais ocupam uma parte substancial da nossa série, são naturalmente os doentes mais graves, com um score de risco GRACE cerca de 30 pontos, no seu valor médio, acima do valor encontrado nos doentes com menos de 75 anos. A estimativa de risco tem uma base clínica muito clara, ilustrada através de várias características, entre as quais se destaca uma TFG média, cerca de 20 ml/min mais baixa.

A penalizar ainda mais os doentes idosos encontramos uma demora média, até chegar ao hospital, cerca de duas horas mais elevada e na admissão o seu estado clínico é mais grave, como se ilustra pela classe de KK. Cerca de um quarto dos doentes mais idosos apresentam-se em classe KK > 1, enquanto no grupo etário mais baixo esse valor não ultrapassa os 10%.

Apesar destas características que ensombram o prognóstico e ao contrário do que seria de esperar, estes doentes são os que menos recebem cuidados específicos, designadamente: fibrinólise, angiografia coronária, revascularização miocárdica, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e estatinas.

O impacto da idade sobre a mortalidade que ocorre nos doze meses após alta fica bem patente na média de idades dos doentes falecidos, cerca de 10 anos mais alta do que nos doentes sobreviventes.

O chamado paradoxo do tratamento em função do risco, por outras palavras, doentes de mais alto risco são menos agressivamente tratados, está presente em algumas séries<sup>[99,100]</sup>. Contudo, a literatura também nos diz que estes doentes podem ser tratados da mesma forma que os menos idosos e que a maior agressividade terapêutica tem benefícios também nestas populações. O programa de tratamento de EAMCST do *Minneapolis Heart Institute*<sup>[101]</sup> mostra que os mais idosos, quando tratados numa rede de tratamento de enfarte do miocárdio, em que, de acordo com protocolos bem definidos, recebem o mesmo nível de cuidados que os mais jovens, apesar terem mortalidade mais elevada do que estes, ela é mais baixa do que antes da instalação do programa.

A idade, por si só, é um dos fatores que contribui para maior mortalidade. Contudo, a forma como essa influencia se exerce não é absolutamente clara e será certamente multifatorial. Num estudo de Nazario Carrabba et al<sup>[102]</sup> no qual se incluíram doentes após angioplastia primária, a remodelagem ventricular após enfarte é mais frequente no grupo de doentes mais idosos, acima de 70 anos, mas quando se procuram as variáveis que de forma independente influenciam aquele fenómeno a idade não está presente. Pelo contrário, quando se analisam as variáveis que de forma independente influenciam o aparecimento de insuficiência cardíaca, a idade surge como varável independente e de forma contínua.

As dificuldades em estudar os doentes mais idosos são evidentes e compreensíveis. A escassez de estudos clínicos mantém em aberto um tema apaixonante a propósito da eficácia da reperfusão nos grupos etários mais avançados.

Um grupo espanhol liderado por Hector Bueno<sup>[103]</sup> fez uma tentativa para demonstrar a superioridade da intervenção coronária percutânea sobre a terapêutica fibrinolítica em doentes com idade  $\geq 75$  anos, num estudo que ficou conhecido pelo acrónimo TRIANA. Interrompido prematuramente por falta de recrutamento, o estudo não teve poder estatístico suficiente para demonstrar a superioridade que se procurava, deixando contudo boas indicações nesse sentido. Na mesma publicação os autores apresentaram ainda uma análise de conjunto dos seus resultados com os resultados de dois outros estudos realizados com o mesmo propósito (de Boer e cols<sup>[104]</sup> e o designado PAMI Senior<sup>[105]</sup>). Nesta análise de conjunto não se encontra diferenças na mortalidade, mas o desfecho composto de morte, enfarte e AVC não fatais, é reduzido em 36,0% [OR 0,64 [IC 95% 0,45 a 0,91]; p=0,031] nos doentes tratados com angioplastia.

Apesar de se tratar de um grupo complexo pelos problemas associados que apresenta, não se pode subestimar o benefício que as novas terapêuticas trazem e a taxa de doentes tratados deverá refletir este conceito. A qualidade no tratamento dos doentes idosos deve ser medida com base em parâmetros vários, devendo estabelecer-se um padrão de tratamento que deve ser seguido e monitorizado. A taxa de reperfusão deve ser determinada em função dos doentes que efetivamente têm indicação para a realizar, assim como a instituição da dupla anti-agregação plaquetar, deve ser medida nos doentes que não têm contra-indicação para a cumprir.

A idade por si só não pode ser motivo de exclusão para qualquer uma das novas e mais agressivas modalidades terapêuticas.

No modelo de risco que desenvolvemos a idade é um fator discriminante importante para o risco de morte, ou de desfechos compostos. Contudo, esse valor, em análise multivariada,

dilui-se, não figurando nos modelos finais. A idade faz parte dos modelos de risco GRACE<sup>[49]</sup>, TIMI STEM1<sup>[8]</sup>, TIMI NSTEMI<sup>[7]</sup> e PURSUIT<sup>[10]</sup>, não figurando apenas no modelo de risco hemorrágico CRUSADE<sup>[11]</sup>.

### Populações especiais. Doentes diabéticos

Um quarto da nossa população é diabética e como seria de esperar tem características um pouco distintas da população não diabética, mas as diferenças estão longe de assumir as proporções das diferenças entre idosos e não idosos. O grupo de diabéticos apresenta uma média de idades ligeiramente superior, em cerca de cinco anos; cerca de mais 10,0% de elementos do género feminino; a TFG é ligeiramente mais baixa em 4 ml/min; a mediana do tempo desde os sintomas à admissão hospitalar é 85 minutos superior; o *score* GRACE é mais elevado em oito pontos.

Também esta população, de risco um pouco mais elevado que os não diabéticos, tem indicadores que apontam para uma menor agressividade terapêutica. Menos recurso a fibrinólise, que pode ser explicado por maior atraso na chegada, mas menos recurso a angiografia coronária, o qual não é tão fácil de explicar. A taxa de revascularização é semelhante, mas a presença de doença multivasos é muito superior nos doentes diabéticos, o que atesta a presença de uma doença mais complexa do ponto de vista anatómico, complexidade essa que pode dificultar a própria revascularização.

Do ponto de vista farmacológico destaca-se um recurso superior aos IECAs na população de diabéticos, o que está em consonância com o marcado efeito favorável que estes fármacos têm nesta população, realçando ainda o facto de dois terços serem hipertensos, o que torna obrigatório o seu uso, graças à proteção renal que conferem<sup>[106,107]</sup>.

A forma como a diabetes influencia o prognóstico após enfarte do miocárdio, na era moderna do tratamento, está bem ilustrada no projeto DESERT<sup>[108]</sup>, no qual os resultados de 11 estudos realizados em doentes com EAMCST, tratados com angioplastia primária e aleatorizados para stent com fármaco ou *stent* sem fármaco, foram escalpelizados. Num seguimento médio de cerca de quatro anos, a população de diabéticos apresenta mortalidade, novo enfarte e trombose de stent com taxas mais elevadas, sem que tivessem diferenças angiográficas ou no tipo de procedimentos realizados. De igual modo que na nossa série, o tempo de isquemia nos diabéticos foi superior.

O benefício de uma estratégia invasiva em doentes diabéticos foi demonstrado de forma inequívoca numa recente meta-análise<sup>[109]</sup>, na qual se demonstrou que a redução do risco relativo, para os grandes eventos, nos diabéticos é igual ao dos não diabéticos. Contudo, o benefício na redução do enfarte do miocárdio é superior nos diabéticos.

Quando analisamos as características dos doentes que na nossa série vieram a falecer após alta, verificamos que a diabetes, em termos globais, não tem implicações no prognóstico. Quando na análise se dividem os doentes diabéticos em insulino-tratados ou não insulino-tratados, os primeiros apresentam um risco de morte quatro vezes superior, sendo o único fator de risco clássico que se apresenta de modo diferente nos sobreviventes e nos falecidos.

A divisão de risco entre os doentes consoante são ou não insulino-tratados é algo que habitualmente não se encontra nos estudos de referência. Com base no registo europeu, Euro Heart Survey-ACS II, Hasin e cols<sup>[110]</sup> demonstraram o aumento da mortalidade nos doentes diabéticos ao fim de um ano de seguimento, mas não há qualquer informação sobre diferenças

de risco entre insulino-tratados ou não. Igualmente, um registo brasileiro recentemente publicado<sup>(111)</sup> apresenta resultados semelhantes e uma vez mais sem referência a diferenças entre doentes insulino-tratados e não insulino-tratados.

### Populações especiais. Doentes do género feminino

Sem dúvida um dos temas que mais discussão provocou nos últimos anos, a abordagem da mulher com SCA continua a ser um desafio. Na nossa série, a mulher apresenta características que lhe conferem um risco acrescido. A média de idades é cerca de 10 anos superior; a TFG é cerca de 15 ml/min mais baixa; a realização de coronariografia e a taxa de revascularização são também mais baixas, apesar de a taxa de doença multivasos ser semelhante. A média do *score* GRACE é mais alta 20 pontos. Também este grupo tem um atraso na mediana do tempo, de mais de uma hora até à admissão hospitalar. A taxa de fibrinólise é semelhante, mas o tempo porta-agulha é significativamente mais elevado nas mulheres.

É significativo que mais de metade dos doentes falecidos sejam mulheres, confirmando o elevado risco que estas apresentam. É ainda interessante constatar que as mulheres, na presente série, têm características muito semelhantes aos doentes idosos.

A eficácia da estratégia invasiva na mulher foi prospectivamente investigada no estudo OASIS-5, tendo os autores, na publicação do estudo, aproveitado para produzir uma meta-análise dos estudos previamente realizados com o mesmo objetivo<sup>(112)</sup>. As 184 mulheres incluídas no estudo foram prospectivamente aleatorizadas para uma estratégia invasiva ou conservadora, seguidas por um período de dois anos. O desfecho principal, um composto de morte, AVC e enfarte do miocárdio, não ocorreu de forma diferente nos dois grupos, assim como não foi diferente a ocorrência de cada elemento analisado de forma isolada. Os autores dão muito relevo ao facto de se encontrar uma tendência para aumento de mortalidade na estratégia invasiva, mas os intervalos de confiança são muito largos e a possibilidade de ser mero acaso, é real.

A meta-análise que acompanha a publicação mostra que há uma diferença consoante o género, na medida em que, nos homens, parece ser claro o benefício da estratégia invasiva, ao contrário do que se encontra nas mulheres, nas quais esse benefício se perde completamente.

O'Donoghue e cols<sup>(113)</sup> numa meta-análise publicada menos de um ano antes, demonstrou que os benefícios da estratégia invasiva é transversal a ambos os géneros, com a ressalva das mulheres de mais baixo risco, com biomarcadores negativos, nas quais aquela vantagem não se vislumbra.

Na falta de estudos adequados não há razões claras para excluir as mulheres das mais modernas formas de intervenção terapêutica, sabendo contudo que há razões de ordem anatómica e biológica para esperar resultados menos bons e que o balanço entre risco e benefício deve ser ponderado.

## IV.2. O TRATAMENTO NA FASE AGUDA

O tratamento da doença coronária aguda é o foco das atenções da comunidade cardiológica nas últimas três décadas. Desde a criação das unidades coronárias na década de sessenta que o progresso tem sido vertiginoso, com momentos históricos que vieram contribuir de forma determinante para a progressiva melhoria do prognóstico destes doentes. A reperfusão miocárdica, inicialmente por meios farmacológicos e mais recentemente por meios mecânicos, a que se associaram os agentes antitrombóticos, representam, em conjunto, o maior ganho na sobrevivência em doentes com esta patologia.

A investigação neste campo tem sido notável e as sucessivas revisões das *guidelines*, europeias e norte-americanas, são a prova desse progresso, incorporando as informações que sucessivamente a investigação nos faz chegar.

O EAMCST é o representante máximo da doença coronária aguda, com indicações terapêuticas bem estabelecidas em torno do objetivo principal, a recanalização precoce da artéria coronária responsável.

Na presente série, a terapêutica de reperfusão foi instituída exclusivamente por meios farmacológicos, com recurso a agentes fibrinolíticos, tendo sido usada em 64,5% dos doentes. Não sendo a cifra ideal, foi superior à alcançada em Portugal, como se atesta nas publicações do RNSCA em 2004<sup>(15)</sup> e 2009<sup>(22)</sup>. Em 2009 Widimsky P e cols<sup>(114)</sup> publicaram os dados conhecidos sobre reperfusão em 23 países europeus e em metade deles a taxa de reperfusão era inferior à taxa por nós relatada.

Para além do número de doentes nos quais a terapêutica de reperfusão é instituída e que representa um dos parâmetros mais importantes na avaliação da qualidade nas instituições que tratam doentes com enfarte do miocárdio, o tempo para a instituição daquela terapêutica é também crucial na avaliação de resultados.

Sendo uma terapêutica cujo benefício é tanto maior quanto mais rápida for a sua instituição, os intervalos de tempo que medeiam os vários passos da intervenção têm marcado significado e refletem a qualidade do sistema de atendimento que serve estes doentes.

O tempo que medeia desde o início da dor, o chamado momento zero do episódio agudo, até à procura de ajuda, reflete a perceção que o doente tem do problema e a forma como reage, tempo este que não depende da organização do serviço de saúde. Pelo contrário, tudo o que possa acontecer ao doente desde o momento do pedido de ajuda é da responsabilidade do serviço de saúde que deve proporcionar um atendimento rápido e eficaz.

A rapidez do atendimento é determinante nos doentes com EAMCST, já que é neste grupo que a recanalização precoce da artéria responsável, tem marcado peso no prognóstico. Apesar de estar longe do ideal, é de realçar, como muito positivo, que dois terços dos doentes submetidos a fibrinólise chegaram ao hospital, na presente série, em cerca de 3 horas. Não sendo ideal, já que a hora de ouro para a recanalização coronária se centra nos primeiros 60 minutos, as primeiras três horas são um período no qual ainda se espera um grande benefício.

Contudo, é no tempo porta-agulha (ou porta-balão no caso da angioplastia) que se reflete a eficácia de um serviço que recebe e trata estes doentes e neste domínio a presente série pode

ser considerada quase exemplar. Com uma mediana de 45 minutos, o tempo porta-agulha da presente série aponta para um desempenho muito superior à média nacional, ou mesmo de outras séries oriundas de outros países<sup>[14,20,22]</sup>.

Para além da reperfusão, a terapêutica farmacológica ocupa importante lugar no tratamento da doença coronária aguda, nas suas variadas formas de apresentação. São quatro os grupos farmacológicos que marcam o prognóstico e cinco os fármacos que os representam. Anti-plaquetares (aspirina e inibidores do ADP), IECAs, bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e estatinas, são incontornáveis e o seu uso, individual ou em conjunto, são o melhor que se pode oferecer a estes doentes.

Perante uma patologia cujo substrato é eminentemente trombótico, os antiplaquetares são indispensáveis e o seu lugar veio ganhar importância crescente à medida que a revascularização é cada vez mais utilizada. Inicialmente confinada ao uso da aspirina, a introdução do clopidogrel, com uso crescente ao longo do tempo, veio modificar de forma fantástica o prognóstico destes doentes<sup>[55, 115]</sup>. Na nossa série, 98,2% de doentes foram expostos à aspirina e 63,4% ao clopidogrel, sendo o uso deste fármaco crescente ao longo do tempo, por forma a que hoje todos os doentes recebem este fármaco, ou um dos mais recentes agentes que vêm a suceder ao clopidogrel e que igualmente atuam por via da inibição dos recetores P2Y<sub>12</sub>.

Numa fase em que o clopidogrel ainda não tinha indicação clara em todos os doentes, não surpreende a diferença encontrada tendo em conta o tipo de SCA, sendo a taxa mais elevada nos doentes com EAMSST (70,9%) e a mais baixa nos doentes com EAMCST (57,0%), última indicação aprovada deste fármaco no contexto da doença coronária aguda.

A análise de sobrevivência na nossa série, mostra uma notável redução de risco de morte na ordem dos 48% [HR 0,523 (IC 95% 0,285 - 0,961) p<0,034] e do composto aterotrombótico na ordem dos 44% [HR 0,557 (IC 95% [0,394- 0,787] 0<0,001] nos doentes sob dupla anti-agregação plaquetar. É de referir que este benefício está presente numa população mista, na qual se englobam as três formas clínicas de SCA.

Ainda no domínio dos antitrombóticos vale a pena analisar o perfil de utilização dos bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa. Num centro sem laboratório de hemodinâmica o "arrefecimento" destes doentes era a estratégia possível, baseada na estabilização sem revascularização e daí uma utilização mais elevada destes fármacos. Nos anos de 2002 e 2003 38,5% dos doentes foram assim tratados, valor este que foi decaindo ao longo dos anos até uma utilização quase residual. Uma explicação para este decaimento reside na progressiva substituição dos bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa pelos inibidores P2Y<sub>12</sub> apoiada numa investigação forte destes fármacos em detrimento dos primeiros, os quais passaram a ocupar um lugar quase apenas centrado na sala de hemodinâmica, quer em situações de *bail out*, quer em situações de elevada carga trombótica<sup>[116,117,118]</sup>.

Entre os demais grupos farmacológicos usualmente empregues no tratamento destes doentes, os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, as estatinas e os IECAs são aqueles cujo impacto favorável sobre o prognóstico está bem determinado.

Na presente série, os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e as estatinas ocupam papel de grande relevo já que foram utilizados em 82,3% e 80,9% respetivamente. No caso dos primeiros o valor é bem acima do registado no Registo Nacional de SCA (72,3%)<sup>[22]</sup>, ou no recentemente publicado Registo Brasileiro (76,9%)<sup>[111]</sup> sendo próximo do encontrado no Registo GRACE<sup>[119]</sup>. Quanto às estatinas, o valor encontrado está alinhado pelo que se encontra no

Registo Nacional e neste caso bem acima do que se encontra no GRACE (valor global abaixo dos 60,0%)<sup>[119]</sup>.

Pelo contrário, os IECAs ocupam na nossa série um valor aparentemente reduzido, desalinhado das recomendações internacionais. Os 64,9% encontrados são inferiores aos 74,2% do Registo Nacional, ou aos 75% do GRACE na sua fase final, mas semelhantes aos 67,3% do grupo brasileiro. A interpretação dos valores dos IECAs deve ser feita em conjunto com os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, já que a combinação de ambos tem um efeito hipotensor que pode ser deletério. O grande predomínio da utilização dos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos obriga a que os IECAs não ocupem o lugar a que têm direito, seguramente devido ao efeito hipotensor da combinação levando os clínicos a preferir estes em favor dos primeiros.

O efeito a longo prazo destas terapêuticas está patente nas análises de sobrevivência. Na presente série, para além da dupla anti-agregação plaquetar são os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos os que mais se destacam na redução do risco relativo de morte [HR 0,364 (IC 95% 0,196 - 0,675) p<0,001], tendo um efeito neutro quando se analisa o composto de eventos de natureza aterotrombótica.

#### IV.2.1. O papel da revascularização miocárdica

Nos últimos dez anos, o lugar da revascularização miocárdica tem vindo a adquirir um papel cada vez mais importante, graças ao conhecimento adquirido em estudos clínicos de referência.

A discussão em torno da revascularização tem por base uma outra igualmente importante, sobre quais os doentes que devem ser sujeitos a angiografia coronária. Confundir os dois temas limita o debate e a procura das melhores soluções. Angiografar não significa necessariamente revascularizar, aspeto central que o debate deve respeitar.

A revascularização das zonas de miocárdio em risco isquémico, é apenas uma parte do tratamento da doença coronária, aguda ou crónica, já que, tão importante quanto a revascularização, a otimização do tratamento médico, com os fármacos atrás referidos, é a única forma de intervir sobre a progressão da doença aterosclerótica, desacelerando-a. É por este motivo que, apesar de muito atrativa, a revascularização nem sempre mostra os benefícios que, pelo menos no plano teórico, seriam de esperar.

Os estudos clínicos neste domínio tiveram alguns resultados contraditórios. Os estudos iniciais foram negativos, tendo os resultados melhorado quando se percebeu que a revascularização teria de ser levada a cabo após terapêutica antitrombótica adequada. Foi assim no estudo FRISC II<sup>[120]</sup> no qual os doentes receberam tratamento antitrombótico intensivo com dalteparina e no estudo TACTICS<sup>[121]</sup> no qual o tratamento antitrombótico foi realizado com tirofiban, um dos mais estudados bloqueador dos recetores das GP IIb/IIIa.

Mais recentemente dois estudos tiveram resultados contraditórios. No estudo RITA-3<sup>[96]</sup>, promovido pela *British Heart Foundation*, 1810 doentes com SCA sem elevação de ST foram aleatorizados para uma estratégia invasiva precoce, ou para uma estratégia conservadora, todos eles tratados com enoxaparina. Aos 4 meses o grupo de intervenção precoce apresentou uma redução significativa de eventos (morte, enfarte do miocárdio e angina refratária) [HR 0,66, IC 95% 0,51-0,85, p=0,001]. Contudo este resultado derivou principalmente da redução de angina refratária, sem implicações relevantes no risco de morte.

Contribuindo para esta controvérsia o estudo holandês com a sigla ICTUS<sup>(122,123)</sup> publicou em 2007 os seus resultados a 3 anos, nos quais as virtudes da estratégia invasiva foram uma vez mais postas em causa. No final deste período de avaliação, a estratégia invasiva não mostrou qualquer superioridade na redução de um composto de morte, novo enfarte do miocárdio ou re-hospitalização por angina. A taxa de eventos foi de 30% no grupo invasivo e de 26% no grupo comparador (HR 1,21; 95% CI 0,97–1,50; p=0,09). A complicar a análise a taxa de enfarte recorrente foi mais alta no grupo invasivo (HR 1,61; 1,19–2,18; p=0,002) e não se assinalaram diferenças na mortalidade global ou cardiovascular. É de realçar que neste estudo a taxa de doentes sujeitos a revascularização precoce foi de 76,0% e no grupo conservador foi de 40,0%, o que torna difícil as comparações.

Recentemente um estudo italiano analisou esta problemática em 313 doentes com idade igual ou superior a 75 anos, os quais foram aleatorizados para uma estratégia invasiva instituída nas primeiras 48 horas, ou para uma estratégia inicialmente conservadora, intervindo apenas em doentes com isquemia recorrente<sup>(124)</sup>. No grupo invasivo 88,0% dos doentes foram submetidos a angiografia e 55,0% a revascularização e no grupo conservador apenas 29,0% realizaram angiografia e 23,0% revascularização. A taxa de eventos não foi diferente nos dois grupos, registando-se contudo uma diferença significativa nos doentes com troponina positiva, nos quais a estratégia invasiva foi benéfica (HR: 0,43; IC 95% 0,23–0,80) ao contrário do grupo com biomarcador negativo no qual a estratégia invasiva não produziu qualquer efeito (HR: 1,67; IC 95% 0,75–3,70; valor de p para interação = 0,03).

Mais convincentes são os resultados da meta-análise de Keith Fox e cols publicada em 2010<sup>(93)</sup>, na qual os dados individuais destes três estudos (FRISC II, ICTUS, RITA-3) foram analisados em conjunto, com base num seguimento de 5 anos. A ocorrência de morte ou enfarte do miocárdio foi de 14,7% no grupo sob estratégia invasiva precoce e de 17,9% no grupo aleatorizado para uma estratégia invasiva em doentes selecionados (HR 0,81, IC 95% 0,71 a 0,93; p <0,002). A redução de risco absoluto foi de 11,1% no grupo de doentes de mais alto risco e de 3,8% e 2,0% nos grupos de risco intermédio ou baixo. Desta forma esta meta-análise coloca a revascularização miocárdica no lugar que os resultados da investigação permitem e estão longe de validar o conceito defendido por muitos apontando para que todos os doentes devam ser tratados de forma invasiva após SCA sem elevação de ST.

Este conceito é especialmente relevante em centros, que não dispõem de sala de hemodinâmica e uma seleção com base em critérios clínicos deverá existir.

O que encontramos na nossa investigação é de grande importância para esta discussão, já que, de acordo com os nossos dados, a decisão de submeter o doente a estudo invasivo, por si só, tem influência sobre o prognóstico destes doentes. Na análise de sobrevivência o risco de morte a doze meses é três vezes superior nos doentes que não foram sujeitos a estudo angiográfico (6,9% versus 2,2%). Quando estes doentes foram comparados com os doentes nos quais se avaliou a anatomia coronária, o risco de morte foi superior, mesmo quando se comparou com os doentes que se apresentam com doença de dois ou três vasos.

A interpretação deste resultado não é fácil e leva-nos a especulações que podem ir além dos dados científicos de que se dispõe. Como já atrás referimos, há um claro paradoxo na abordagem dos doentes com SCA, levando a que se invista mais nos doentes de mais baixo risco, subintervindo nas populações mais graves, em especial nos idosos, mulheres, doentes com doença renal crónica e diabéticos. A relação paradoxal que encontramos poderia ser explicada de uma forma simplista dizendo que os doentes que não tiveram oportunidade de acesso a uma estratégia invasiva seriam, à partida, os doentes de prognóstico mais reservado e sobre os quais já se saberia

que não existiam benefícios adicionais dessa mesma estratégia. Este raciocínio não é admissível tendo em conta que o número de doentes que não são angiografados é elevado e assim seria altamente improvável que todos os doentes de mais alto risco se concentrassem neste grupo.

Uma das mais recentes análises sobre os efeitos da estratégia invasiva ou conservadora deriva do estudo PLATO<sup>(89)</sup> no qual se testou a eficácia do ticagrelor no tratamento da doença coronária aguda. Uma análise complementar deste estudo<sup>(125)</sup> visou testar a eficácia de ticagrelor em doentes para os quais, no momento da aleatorização, o investigador decidiu optar por uma estratégia conservadora. O que é importante para a discussão que estamos a fazer é verificar que, mesmo no ambiente de um estudo clínico, há uma discriminação negativa destes doentes. No referido estudo, os doentes selecionados na admissão para uma estratégia conservadora eram mais idosos, mais frequentemente do género feminino, ou diabéticos e mais frequentemente com história prévia de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, AVC, doença renal ou periférica. O valor médio do score TIMI era também mais elevado.

Contudo, parece claro que a instituição de uma estratégia invasiva, em hospitais com as características do Hospital de Santo André, eleva o nível de cuidados a que estes doentes são sujeitos, procurando uma estabilização eficaz até à realização do estudo angiográfico. Uma terapêutica antitrombótica mais agressiva, com uso mais intenso de clopidogrel e bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa; prolongamento do tempo de exposição aos antitrombóticos; prolongamento da estadia em áreas de maior vigilância; são alguns dos argumentos possíveis para ajudar a explicar o impacto positivo que a seleção para angiografia teve nesta população.

Com base no estudo TRILOGY<sup>(126)</sup>, Stephen Wiviott e cols publicaram<sup>(76)</sup> uma sub-análise da população que foi submetida a estudo angiográfico, independentemente de os doentes terem ou não sido revascularizados. Nesta população a taxa de eventos é claramente inferior e o efeito do prasugrel é superior ao clopidogrel, o que não acontece no grupo que foi incluído no estudo sem angiografia. Do ponto de vista estatístico a interação aproxima-se do nível convencional de significância. Sem procurar estabelecer qualquer comparação, é interessante verificar a influência que a realização do estudo angiográfico teve, separando duas populações com risco final bem diferente.

Voltando à análise dos nossos resultados a taxa de doentes submetidos a estudo angiográfico foi de 50,0% na população global, com uma variação temporal que vai dos 44,4% nos dois primeiros anos do registo, até 60,2% no último ano considerado. Quanto à revascularização miocárdica precoce, ela foi instituída em cerca de um terço dos doentes, com uma variação temporal que vai dos 30,2% nos dois primeiros anos do registo até 48,0% no último ano.

Um dado sobre o qual também vale a pena refletir é a relação entre o número de doentes angiografados e o de revascularizados, por outras palavras a taxa de eficácia da estratégia invasiva. Esta taxa é, em termos globais, de 72,9% o que reflete a elevada seleção de doentes que foi realizada. A variação temporal situou-se entre 68,1% nos dois primeiros anos e de 79,7% no último ano. Em termos absolutos significa que o aumento absoluto na taxa de doentes angiografados foi de 15,5%, de revascularizados de 17,8% e da taxa de eficácia de 11,6%.

O impacto da revascularização precoce, na presente série, é muito marcado. Nos doentes revascularizados a ocorrência de morte a doze meses foi de 1,4% e nos restantes de 6,3%, pelo que o risco de morte é 77,0% mais baixo naqueles doentes [HR 0,23 (IC 95% 0,09 - 0,57) p<0,001]. Na análise multivariada e no modelo de risco a que chegamos, a revascularização miocárdica precoce perdeu a sua eficácia e a única variável protetora foi o uso precoce de aspirina.

A análise de sobrevivência tendo como alvo o desfecho composto de eventos de natureza aterotrombótica (morte, enfarte miocárdio, AVC e revascularização miocárdica) revela, em termos globais, resultados algo semelhantes. A instituição de uma estratégia invasiva associa-se a um menor risco de eventos [HR 0,548 (IC 95% 0,384 - 0,782)], assim como a revascularização miocárdica precoce [HR 0,379 (IC 95% 0,243 - 0,590) p<0,001].

Na análise multivariada, ao contrário do que se passa quando a morte é o desfecho isolado em análise, a revascularização miocárdica precoce foi a única variável com efeito protetor no modelo testado.

### IV.3. FUNÇÃO VENTRICULAR

O estado da função ventricular esquerda continua a ser um dos parâmetros mais importantes a considerar após enfarte do miocárdio. Já nos anos oitenta uma fração de ejeção < 40% foi estabelecida como um fator independente de risco de morte no conhecido *Multicenter Postinfarction Research Group*<sup>(127)</sup>.

Estudos mais recentes limitaram-se a confirmar aquele achado, como é o caso do estudo ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*)<sup>(128)</sup> no qual uma fração de ejeção de 35-50% envolve um risco relativo de morte 2,5 vezes maior, cifra esta que sobe para 7,3 no caso da fração de ejeção ser < 35%. Não sendo a única variável a considerar na estratificação de risco após enfarte, já que outras variáveis contribuem para aquele fim, a fração de ejeção continua a figurar na galeria dos preditores de morte<sup>(129)</sup> pelo que a avaliação da função ventricular deve fazer parte do plano de abordagem dos doentes com SCA.

Na presente série em 9,0% dos doentes não foi feita qualquer avaliação objetiva da função ventricular, grupo este que se veio a revelar como tendo um risco particularmente elevado. Quando se comparam as características deste grupo com os doentes cuja função ventricular era normal e com os doentes com grave disfunção ventricular, constata-se que estão muito mais próximos destes do que daqueles. O número de doentes sem função ventricular avaliada sujeitos a estudo invasivo é de 31,0%, sendo de 58,5% nos doentes com função ventricular normal e 25,9% nos doentes com grave disfunção ventricular. Uma vez mais parece estarmos perante uma situação paradoxal, já que é nos doentes menos graves que mais se investe do ponto de vista da instituição de uma estratégia invasiva.

Já anteriormente discutimos a existência deste paradoxo a propósito de outras populações de mais alto risco, as quais são sistematicamente preteridas para uma estratégia invasiva. Trata-se de um fenómeno mais emocional do que racional, já que toda a investigação aponta para que quanto maior o risco maior o benefício, respeitadas as condicionantes de segurança, como seja o risco de hemorragia, de complicações vasculares, ou de agravamento substancial da função renal.

Os doentes mais graves, com função ventricular estimada em <30%, são os doentes mais complexos como se demonstra através de algumas características simples. Uma idade média cerca de dez anos superior, uma TFG cerca de 20 ml/min mais baixa e o facto de 80,0% evoluir com manifestações de insuficiência cardíaca, são, por si só, reveladores do grau de gravidade deste grupo, quando comparado com os doentes que apresentam função conservada.

## IV.4. MORTALIDADE APÓS ALTA

Por definição a população do presente estudo é constituída apenas por sobreviventes de um episódio de SCA, pelo que a análise de mortalidade se circunscreve ao período de seguimento após alta.

Tendo ocorrido em 43 doentes (4,5%), a mortalidade na presente série distribui-se, de acordo com o tipo de SCA: 7,4% nos doentes com EAMCST; 3,2% com EAMSST; 0,6% com AI.

Como já foi referido esta distribuição não é a tradicionalmente encontrada em outras séries, nas quais o EAMCST tem uma taxa de mortalidade mais alta na fase hospitalar, enquanto o EAMSST tem uma taxa mais alta, ou pelo menos semelhante, após alta hospitalar. As comparações não são fáceis já que em outra séries a análise da mortalidade é habitualmente feita considerando os eventos ocorridos desde a admissão. No Registo GRACE<sup>(49)</sup> a mortalidade intra-hospitalar é mais alta no EAMCST, mas pelos seis meses é semelhante. Mais recente e traduzindo uma abordagem mais atual dos doentes com SCA, o registo italiano MANTRA<sup>(130)</sup>, mostrou taxas de mortalidade após alta, aos seis meses, de 3,6% para EAMCST e 3,9% para EAMSST.

A diferença que encontramos pode estar relacionada com a seleção a que esta população foi sujeita, motivada pela transferência para o centro de referência para realização de cateterismo cardíaco e desse modo ficarem os doentes mais graves, não revascularizados e com comorbilidades que ensombram o prognóstico.

As características dos doentes que vieram a falecer não surpreendem, revelando uma população de elevado risco, quando comparada com os sobreviventes. A percentagem de doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio é o dobro, assim como é mais elevada a percentagem de doentes com passado de doença arterial periférica e de doença cerebrovascular. Um fator de grande relevo é a marcada diferença de idades, já que os doentes falecidos são mais velhos, em média, 11 anos, com uma idade média de 76±8 anos, pelo que naturalmente a doença coronária é mais extensa e o score de risco mais elevado.

Mais adiante discutiremos os fatores independente de previsão de morte, aspeto central na presente investigação.

### IV.4.1. Resultados a doze meses e preditores de risco de morte

A avaliação do desempenho no tratamento de doentes com SCA só é possível tendo em conta os eventos que ocorrem após alta e durante um período pré-definido. A permanência do doente no hospital é cada vez mais curta e os eventos intra-hospitalares cada vez menos relevantes. Daí que, a análise do seguimento após alta assume um papel essencial e nenhuma estratégia terapêutica é, hoje em dia, avaliada apenas no seu efeito imediato. É assim em todos os estudos clínicos, seja para avaliação de novos fármacos, seja para avaliação de procedimentos invasivos, ou mesmo para o estabelecimento de novas estratégias.

Na presente série, no período considerado de 12 meses, faleceram 43 doentes, representando uma taxa de 4,5%. Procurando encontrar variáveis que se possam relacionar com a ocorrência das mortes, foram determinadas as curvas de sobrevivência para cada uma delas e numa segunda fase procuramos aquelas que poderiam ter uma relação independente. A inter-relação entre variáveis é muito marcada, pelo que a interpretação dos resultados variável a variável é muito complexa.

A **idade**, particularmente acima dos 75 anos e o **gênero feminino** com risco de morte quatro vezes superior ao dos homens, são características tradicionalmente associadas a risco acrescido de morte. Mas mais marcante ainda é o papel da história clínica prévia ao episódio de referência. A presença de manifestações ateroscleróticas, em especial enfarte do miocárdio, marca a população de forma significativa, duplicando o risco previsto de morte.

Um aspeto importante no presente estudo é o contributo da **doença arterial periférica** no prognóstico destes doentes. Apesar da sua presença ser pouco frequente, apenas 3,6% do total da população estudada, o efeito sobre o risco de morte está presente, ainda que só marginalmente significativo, o que se compreende pelo reduzido número de ocorrências. Partilhando mecanismos fisiopatológicos comuns, a doença arterial periférica e a doença coronária, não são mais do que manifestações de uma só doença, a doença aterotrombótica<sup>(131)</sup>. A doença arterial periférica e o seu lugar no contexto da doença aterotrombótica ficou bem elucidado no registo multicêntrico e multinacional REACH, no qual uma população de doentes com doença aterosclerótica, nos seus vários territórios, foram seguidos durante quatro anos<sup>(132)</sup>. Ao fim de um ano, os doentes incluídos com diagnóstico inicial de doença arterial periférica, apresentaram uma taxa de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular e re-hospitalização de 21,1%, taxa esta superior à ocorrida nos doentes com doença coronária (15,2%) ou doença cerebrovascular (14,5%)<sup>(133)</sup>. Fica assim claro que estes doentes têm um elevado risco para novos eventos, traduzindo uma fase evolutiva avançada da doença aterosclerótica, o que ajuda a interpretar os nossos resultados.

Recentemente Soroosh Kiani e cols publicaram um interessante estudo<sup>(134)</sup> realizado em 1320 doentes (198 com doença coronária e periférica; 179 com doença periférica isolada; 446 com doença coronária isolada), os quais foram submetidos a testes de função endotelial, mostrando que os doentes com doença arterial periférica têm uma função endotelial mais comprometida, o que, segundo os autores, pode ajudar a explicar o prognóstico agravado destes doentes.

O impacto da **terapêutica prévia** foi pela primeira vez destacado quando o grupo TIMI incorporou no seu *score* de risco o uso prévio de aspirina, pontuado ao lado de outras variáveis de risco. Atendendo aos benefícios conhecidos da aspirina em prevenção primária, o achado do grupo TIMI surgiu como um aparente paradoxo, ao identificar os doentes medicados com aspirina nos sete dias antes da admissão como doente de risco mais elevado. Mais recentemente o mesmo grupo publicou uma revisão realizada sobre 66443 doentes com SCA na qual se constata que aqueles doentes são mais idosos, têm mais fatores de risco e uma história prévia de doença coronária mais grave, concluindo que a exposição prévia à aspirina deve ser considerada como um marcador adicional de risco<sup>(135)</sup>.

Os nossos resultados são concordantes mostrando que em análise não ajustada os doentes expostos à aspirina tiveram um risco de morte cerca de três vezes superior. Contudo e ao contrário do encontrado pelo grupo TIMI, na presente série, em análise multivariada aquela variável mantém valor preditor independente, reforçando assim o seu impacto no prognóstico vital destes doentes.

O que encontramos no nosso estudo relativamente à exposição aos IECAs é mais surpreendente e na literatura não se encontra informação que nos ajude a esclarecer este achado: os doentes expostos previamente aos IECAs apresentaram um risco de morte cerca de duas vezes e meia superior, mas ao contrário da aspirina, este efeito perde-se na análise multivariada. Em 2002 Katia Reys-Santos e cols publicaram uma análise de 425 doentes admitidos por SCA, tendo procurado o efeito da terapêutica prévia sobre o prognóstico, não tendo encontrado qualquer correlação em relação aos IECAs<sup>(136)</sup>.

As **características hemodinâmicas na admissão** têm um papel de relevo no prognóstico vital destes doentes. A classe de KK mantém hoje todo o seu poder discriminante revelando, de uma forma simples, quais os doentes de mais alto risco. De igual modo, o valor da pressão arterial sistólica, bem como o da frequência cardíaca, são também, cada um à sua maneira, indicadores do estado hemodinâmico do paciente no momento da admissão.

Muito em voga nos dias de hoje, a frequência cardíaca tem sido associada a um risco acrescido de eventos, e a sua redução acompanha-se de uma melhoria do prognóstico, mesmo no contexto da doença cardíaca estável, como se demonstrou nos estudos SHIFT<sup>(137)</sup> e BEAUTIFUL<sup>(138)</sup>. Com base em 24913 doentes do registo CASS, seguidos durante 14 anos, Ariel-Diaz e cols<sup>(139)</sup> demonstraram como a frequência cardíaca em repouso é um importante marcador de risco em doentes com doença coronária estável.

Na presente série é a classe de KK na admissão que assume o papel mais importante na medida em que, na análise multivariada, persiste como variável independente, anulando o efeito das outras duas variáveis hemodinâmicas.

O laboratório ocupa um papel cada vez mais importante na abordagem e manejo dos doentes com SCA. Inicialmente destinado apenas ao diagnóstico, através da determinação dos marcadores de necrose miocárdica, o laboratório fornece hoje indicadores fundamentais para uma correta abordagem terapêutica e estratificação de risco individual. O valor do hematócrito está incorporado no modelo de risco que deu origem ao *score* CRUSADE<sup>(11)</sup>, usado para cálculo do risco hemorrágico e o valor de hemoglobina permite o diagnóstico de anemia e desse modo identifica um risco acrescido de morte como se demonstra nos estudos clínicos. Bem recentemente uma meta-análise publicada por Patrick R. Lawler e cols realizada em 233144 doentes é inequívoca na demonstração do risco acrescido de morte quando em presença de anemia [RR 2.08, 95% CI 1.70-2.55]<sup>(140)</sup>.

Continuando a usar o modelo GRACE como inspirador do nosso trabalho, é interessante verificar como a identificação da anemia aumenta o poder discriminante daquele modelo, como demonstrou o grupo francês de Jean Pierre Bassand<sup>(141)</sup>. Esta capacidade de incremento está presente para níveis vários de risco, verificando-se mesmo para doentes com aparente baixo risco.

O parâmetro laboratorial mais relevante na nossa série foi o valor da creatinina e a consequente TFG estimada a partir do seu valor.

A disfunção renal representa um dos mais importantes preditores de risco em doentes com doença coronária, aguda ou crónica, com ou sem disfunção ventricular<sup>(141,142,143,144)</sup>.

A incorporação da disfunção renal nos classificadores de risco é relativamente recente e surge pela primeira vez no modelo do registo GRACE<sup>(9,145)</sup> já que não figura nos modelos do grupo TIMI<sup>(7,8)</sup>, PURSUIT<sup>10</sup>, EMMACE<sup>(146)</sup>, SR<sup>(147)</sup>. Quando se considera a avaliação de risco na presença de procedimentos de revascularização miocárdica a função renal (em alguns casos a disfunção avançada) está presente em vários classificadores, designadamente nos *scores* PAM<sup>(148)</sup> I, CADILLAC<sup>(149)</sup>, APEX-AMI<sup>(150)</sup>, Washington PCI<sup>(151)</sup>, bem como no *score* angiográfico Clinical SYNTAX<sup>(152)</sup>.

Na nossa série o poder do estado da função renal é muito marcado e basta recordar que entre os 545 doentes com função renal conservada apenas faleceram 3 (0,6%) enquanto nos restantes viriam a falecer 33 indivíduos (10,6%) o que representa um risco relativo na ordem das vinte vezes superior [HR 19,943 [IC 95% 6,116 - 65,033] p<0,001]. No modelo de regressão

criado a TFG anula o efeito da idade e do valor plasmático da creatinina, já que ambos fazem parte do seu cálculo. Para além da associação clara entre o estado da função renal e a extensão da doença vascular, a doença renal crónica cria um ambiente pró-trombótico e pró-hemorrágico próprio, com inevitáveis implicações para a terapêutica anti-trombótica<sup>[83,153]</sup>.

A importância deste tópico tem levado à procura de outros marcadores que de uma forma simples possam também contribuir para a identificação de risco. A cistatina tem suscitado muito interesse já que é uma forma simples de avaliação da função renal no soro do doente, com determinação independente do valor da creatinina, tendo-se revelado um poderoso preditor do risco de morte e eventos cardiovasculares principais, em especial nos idosos<sup>[154]</sup>. Contudo, o seu valor na doença coronária aguda está por clarificar. Recentemente, com base nos 16401 dentes do estudo PLATO, o valor da cistatina foi analisado e confrontado com o valor da TFG estimada, para concluir que pouco acrescenta na avaliação do risco individual em doentes não selecionados<sup>[155]</sup>.

### **Análise multivariada**

Como já foi descrito em local apropriado, foram construídas curvas cumulativas para a ocorrência de morte, usando a metodologia de Kaplan Meir. As diferenças encontradas foram analisadas com base no modelo proporcional de risco de Cox e vários modelos foram construídos depurando-os de forma sucessiva das variáveis que não se associavam ao desfecho final. De forma a reforçar o rigor científico da análise a amostra foi dividida em duas partes uma das quais serviu de amostra de treino e outra de teste. O modelo de risco final foi testado do ponto de vista da sua sensibilidade e especificidade através da construção de curvas ROC.

O modelo final de risco determinou como variáveis com poder preditor independente o uso prévio de aspirina [OR 11,167 (IC 95% 2,744 - 45,449) p=0,001], classe de KK > 1 na admissão [OR 7,725 (IC 95% 2,111 - 28,271) p=0,002], TFG < 71,8 ml/min na admissão [OR 32,488 (IC 95% 3,382 - 312,049) p=0,003] e uso de aspirina precoce [OR 0,005 (IC 95% 0,000 - 0,158) p=0,003].

A acuidade deste modelo foi determinada com base na área sob a curva ROC com valor de 0,800 (IC 95% 0,714 - 0,906) tendo resultado numa sensibilidade de 90% e especificidade de 65,0%.

Dois aspetos merecem ser realçados nesta análise de sobrevivência. Em primeiro lugar o facto de o risco ser determinado, no essencial, com base em variáveis presentes no momento da admissão e à exceção do uso precoce da aspirina, nenhuma variável ocorrida após a admissão tem peso no prognóstico. O segundo aspeto a realçar é a perda de eficácia da revascularização miocárdica, que na análise univariada se revelara com peso importante ao separar a curva de sobreviventes dos não-sobreviventes.

As análises multivariadas em que passa a passo se vão construindo modelos segundo uma técnica em que as variáveis entram e saem, conduzem a resultados cuja interpretação nem sempre é fácil.

O estado hemodinâmico na admissão tem um peso muito marcado e este pode ser visto através de prismas vários. Através do valor da pressão arterial sistólica como acontece no score GRACE ou no SRI, ou através da classe de KK como acontece na nossa série, no score GRACE e no score PURSUIT, várias são as formas como a disfunção ventricular, na admissão, influencia o prognóstico a longo prazo.

Em algumas séries a idade figura como variável independente, caso dos modelos de GRACE, TIMI, PURSUIT, GUSTO. O facto de a idade ter sido excluída na nossa série pode ser explicada pelo facto de a idade ter sido introduzida de forma dicotómica (idoso versus não idoso) e não de forma contínua, por exemplo por décadas como acontece em outros modelos publicados. Outra explicação possível reside no facto de a idade fazer parte de outras variáveis, como é o caso da TFG, que na nossa investigação tem um papel de grande destaque.

A principal surpresa que deriva deste modelo, à exceção do uso precoce da aspirina, é a total exclusão de variáveis que decorrem da intervenção terapêutica, em especial a revascularização miocárdica, o uso de clopidogrel ou de bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos, todos com elevado peso na análise univariada.

Os modelos de risco que temos ao dispor e sobre os quais ao longo deste trabalho nos temos vindo a pronunciar, foram desenvolvidos para determinar o risco no momento da admissão e eventualmente com base nesse risco se poder planejar uma estratégia de abordagem. Estes scores diferem entre si em vários aspetos, sendo um dos mais importantes o tipo de base de dados que lhes deu origem. Uns nasceram com base em estudos clínicos e contra eles pende o argumento negativo que reconhece que as populações desses estudos não refletem o mundo real. Outros, pelo contrário, nasceram com base em registos prospetivos, resolvendo a principal crítica que se faz aos primeiros, mas tendo contra eles a potencial falta de rigor na informação que pode enfermar os registos e que não existe nos estudos, nos quais tudo é controlado.

Independente de qualquer criticismo o seu valor está bem estabelecido e as recomendações internacionais recomendam o seu uso sistemático.

Contudo estes classificadores de risco não são aplicáveis na saída do hospital. Com exceção do GRACE nenhum dos modelos clássicos incorporou a terapêutica intra-hospitalar. No GRACE-6 meses, foi introduzida um nova variável, designada por ausência de intervenção percutânea intra-hospitalar<sup>[9]</sup>.

Já este ano o grupo TIMI publicou a sua perspectiva sobre este problema, criando um score TIMI dinâmico para doentes com EAMCST<sup>[156]</sup>. Para o efeito usaram a base de dados do estudo EXTRACT-TIMI 25 e para validação, a base de dados do estudo TRITON-TIMI 38. Este score dinâmico inclui novas variáveis designadamente enfarte recorrente, arritmias, hemorragia major, AVC, insuficiência cardíaca, isquemia recorrente e insuficiência renal. Deste modo o score passa a ser composto por um total de 29 pontos possíveis, podendo ser recalculado no momento da alta para previsão do risco de morte ao final de um ano.

Um dos problemas deste sistemas de re-classificação de risco reside no facto de os doentes sobre o qual o score é construído serem todos tratados da mesma maneira (terapêutica fibrinolítica) assim como os doentes no qual o modelo foi validado também terem sido (angioplastia primária). Deste modo não é possível perceber até que ponto a modalidade terapêutica usada pode ou não influenciar o prognóstico. Como facilmente se compreende isto só seria possível num registo, no qual os doentes são tratados de formas distintas, dependendo do país, do centro ou até do investigador. Por outro lado ficamos sem saber qual o efeito da re-classificação por exemplo nos doentes que chegam tardiamente ao hospital e não fazem qualquer terapêutica de reperfusão.

Para o nosso projeto tínhamos como objetivo procurar a forma como as opções terapêuticas poderiam influenciar o modelo de risco e curiosamente, à exceção da aspirina precoce a determinação do risco de morte a 12 não é influenciado pela estratégia estabelecida. A explicação mais simples seria admitir que os doentes mais graves e complexos não fazem parte da nossa

população, o que é contrariado pela análise descritiva da mesma, a qual não deixa dúvidas sobre o tipo de população que estamos a analisar.

Um aspeto que não podemos ignorar é o facto de a estratégia mais agressiva, com o recurso à revascularização miocárdica precoce, ter um efeito muito importante na taxa de eventos a curto prazo, ainda na fase hospitalar, período este que está fora do âmbito da nossa análise.

## IV.5. COMPOSTO DE EVENTOS DE NATUREZA ATERTROMBÓTICA APÓS A ALTA

Se a ocorrência de morte é o desfecho principal que pretendemos evitar, outras ocorrências são igualmente gravosas, com graves implicações sobre o estado de saúde dos nossos doentes. Para além da morte, o novo enfarte do miocárdio, o AVC e o novo (ou primeiro) procedimento de revascularização são alvos a ter em conta sempre que procuramos melhorar o prognóstico nos doentes com doença aterotrombótica. O triplo desfecho (quando a revascularização não está incluída) ou o quadruplo desfecho (quando a revascularização está incluída), são hoje aceites como alvos nos grandes estudos clínicos da última década.

No presente projeto optamos pelo quadruplo desfecho, com uma justificação principal. Sendo a revascularização precoce um procedimento para o qual a nossa população foi altamente selecionada, a revascularização realizada após alta deve ser considerada como uma falha na estratégia estabelecida e como tal deve ser encarada como uma ocorrência indesejável.

### IV.5.1. Resultados a doze meses e preditores de risco

A metodologia utilizada foi sobreponível à empregue na análise de sobrevivência quando consideramos o desfecho morte de forma isolada. Nesta análise a população foi considerada como um todo, não a subdividindo em populações de treino e de teste, já que este não era o objetivo principal do estudo e o resultado final é suficientemente coerente para o aceitarmos como válido.

A análise univariada produziu resultados muito semelhantes, pelo que vamos concentrar-nos na análise multivariada, esta sim com alguns elementos novos.

A análise de um desfecho composto ao aumentar o número de eventos potencia as variáveis mais discretas e não surpreende que algumas delas agora estejam presentes. Duas destas variáveis estão intimamente ligadas à doença aterotrombótica, casos da doença arterial periférica e da doença coronária com envolvimento multivasos. É interessante constatar o peso que a **doença arterial periférica** tem apesar da sua presença ser numericamente pequena. Como já discutimos previamente este fator pode ter sido subvalorizado perante um número reduzido de ocorrências como acontece na análise da mortalidade, mas quando em presença de um maior número de desfechos a sua presença faz-se notar.

Um estudo coreano publicado recentemente mostrou de forma clara que os doentes com doença arterial periférica têm uma taxa muito mais alta de doença do tronco comum da coronária esquerda (14,3% versus 5,8%;  $p=0,003$ ); assim como a doença multivasos é mais prevalente (74,9% versus 52,1%,  $p<0,001$ )<sup>[157]</sup>.

A presença de **doença coronária com envolvimento multivasos** é a forma mais objetiva de avaliar a extensão da doença coronária e consequentemente uma aproximação, ainda que indireta, da extensão da doença aterosclerótica. Assim não surpreende a sua presença no modelo de risco construído à volta do quadruplo desfecho. A presença de doença multivasos é um preditor de morte a 12 meses, mas curiosamente, numa análise publicada em 2006, Van der Shaf e cols<sup>[158]</sup> demonstraram que, quando introduzido no modelo de risco a presença de uma oclusão total num vaso coronário, esta variável assume o papel de preditor independente, anulando o efeito da doença multivasos.

O índice prognóstico na doença coronária estável assume um nível de pontuação que é proporcional à extensão da doença, traduzida pelo número de vasos envolvidos, podendo ainda ser amplificado pelo envolvimento proximal da artéria descendente anterior<sup>[159]</sup>.

O reconhecimento da associação entre doença coronária e doença aterosclerótica extra-cardíaca não é recente. A forma de demonstração dessa associação é variada, indo desde a simples demonstração imagiológica da presença de placas ateroscleróticas em territórios múltiplos<sup>[160]</sup>, até técnicas mais elaboradas de estudo hemodinâmico. A título de exemplo vale a pena referir que em doentes com doença do tronco comum foi encontrada uma menor elasticidade nas artérias extra-cardíacas, sinal indireto de doença vascular<sup>[161]</sup>.

A velocidade de onda de pulso na aorta tem vindo a assumir um papel de preditor de doença coronária como estudos de referência indicam<sup>[162]</sup>.

Nós próprios tivemos a oportunidade de participar no estudo EDIVA<sup>[163]</sup>, conduzido em Portugal, no qual se demonstrou o valor da velocidade da onda de pulso em 2200 indivíduos sem história de eventos cardiovasculares, seguidos durante cerca de dois anos, na previsão de eventos cardiovasculares. Os indivíduos com valor da velocidade da onda de pulso no percentil < 95º, quando comparados com os indivíduos no percentil > 95º, apresentaram um risco de eventos cerca de dez vezes superior.

Entre as restantes variáveis que no nosso modelo se relacionaram de forma independente com o risco de ocorrência do quadruplo desfecho composto, o valor basal da frequência cardíaca não deixa de surpreender. Para valores de FC na admissão superiores a 81,5 bpm o risco de eventos a um ano é superior em cerca de 60% (HR = 1,598).

O valor da **frequência cardíaca em repouso** tem sido matéria de intensa investigação, em parte estimulada pela introdução de novos fármacos que têm como objetivo principal o seu controle, caso da ivabradina. Contudo, o tema não é novo. Ariel Diaz e cols<sup>[139]</sup>, em 2005, publicaram uma extensa investigação com base nos 24913 doentes com doença coronária suspeita ou comprovada, incluídos no clássico estudo CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) e seguidos durante 14,7 anos, onde concluíram que para qualquer aumento da frequência cardíaca se registava um aumento da mortalidade total e cardiovascular e de re-hospitalizações por qualquer causa cardíaca.

Curiosamente neste estudo, o valor de frequência cardíaca basal encontrado que melhor separa o risco foi de 83 bpm, sobreponível ao que foi por nós encontrado, num contexto diferente, de doença coronária instável.

O peso prognóstico da frequência cardíaca em repouso estende-se aos doentes com EAMCST tratados com angioplastia primária. Numa série de 1453 doentes foi demonstrado o significado prognóstico deste parâmetro analisado na alta hospitalar, para se concluir que cada aumento de 5 bpm, por si só agrava o prognóstico, bem como o peso que o valor isolado, em repouso, tem na relação com a mortalidade cardiovascular a 1 e a 4 anos<sup>[164]</sup>. O valor de incremento

máximo do risco encontrou-se nos 78 bpm. Ao contrário da nossa série o valor da frequência cardíaca naquele estudo foi o determinado no momento da alta e não na admissão.

Na era moderna, em doentes coronários crônicos sob terapêutica médica otimizada, uma frequência cardíaca > 70 bpm em repouso identifica um risco acrescido de eventos cardiovasculares, como se demonstra no estudo BEAUTIFUL<sup>[138]</sup>, quer no grupo placebo, quer no grupo tratado com ivabradina.

A ilação que se extrai de todos os estudos e que os nossos resultados corroboram, centra-se no significado da frequência cardíaca não apenas como um reflexo do estado hemodinâmico, mas sim como um verdadeiro marcador de doença aterosclerótica, potencialmente modificável, como os estudos mais antigos com bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos mostraram, ou os mais recentes com ivabradina igualmente mostram.

Ainda nas variáveis que influenciam a ocorrência do quadruplo desfecho composto uma referência ao valor da **hemoglobina na admissão**, o qual surge com um limite de separação nos 13,15 g/dl, com um risco relativo que quase duplica (HR 1,875) quando o valor se encontra abaixo daquela linha de corte.

O valor da anemia nos doentes com SCA está bem estabelecido e uma importante meta-análise, envolvendo 233144 doentes [19,1% dos quais classificados com anemia], mostrou como este parâmetro se associa de forma independente ao risco de morte, precoce e tardia<sup>[140]</sup>.

Uma das mais importantes evidências relacionando a anemia com a ocorrência de eventos cardiovasculares, na população em geral, deriva do estudo ARIC<sup>[166]</sup>, no qual uma população de 14410 indivíduos foram seguidos durante um período médio de seis anos, durante o qual ocorreram 549 eventos. Neste estudo, foram considerados valores de corte para o homem, hemoglobina <13,0 g/dl e para a mulher, hemoglobina <12,0 g/dl. Neste estudo a presença de anemia associou-se de forma independente à ocorrência de eventos cardiovasculares [HR 1,41 [IC 95% 1,01 a 1,95]].

Pode surpreender o valor de hemoglobina que encontramos na nossa série como preditor de risco, valor esse considerado ainda normal. Mas como se vê no estudo ARIC o valor de corte no homem foi de 13,0 g/dl, também ainda dentro da normalidade. Também suportando os nossos resultados Anoop Shah e cols<sup>[166]</sup> publicaram uma revisão sistemática com meta-análise, na qual foram analisados 20131 indivíduos com um primeiro diagnóstico de angina estável e 14171 indivíduos sobreviventes, ao sétimo dia de enfarte do miocárdio. Neste estudo os autores procuraram os limiares de risco, considerando como desfecho clínico estudado apenas a morte. Os valores de hemoglobina encontrados como preditores de morte foram, após enfarte do miocárdio, 13,5 g/dl para os homens e 12,8 g/dl para as mulheres. É ainda de assinalar que o nível de risco encontrado foi muito semelhante [para os homens HR 2,00 [95% CI 1,76 a 2,29]] ao que encontramos no análise do desfecho composto.

De acordo com os nossos resultados, à semelhança do que se passa com os outros marcadores de risco o valor basal da hemoglobina deve ser considerado, também ele, um marcador de risco para doença aterotrombótica.

Quanto à **disfunção renal**, traduzida pela TFG, com um papel bem claro como preditor do risco de morte após SCA, sem qualquer surpresa volta a surgir como preditor independente do risco de eventos cardiovasculares. A discussão sobre este aspeto foi detalhada na análise da morte como desfecho isolado e não se justificam outros comentários adicionais.

Para finalizar esta discussão em torno do modelo que encontramos como preditor de risco aterotrombótico, algumas notas ainda sobre o papel da **revascularização miocárdica precoce**.

Ao contrário do que se passou na análise de mortalidade, na qual esta variável perdeu o seu poder discriminatório, na análise do quadruplo desfecho composto o seu poder de preditor negativo está presente, condicionando uma redução de risco na ordem dos 70%. Entre o número de eventos que compõem o desfecho quadruplo, a revascularização contribui com cerca de metade dos eventos considerados, pelo que é evidente que o benefício não se circunscribe apenas àquele desfecho.

Analisando em detalhe o que nos demonstra a literatura, verificamos que o efeito da revascularização precoce pode ter efeitos discutíveis sobre a mortalidade, mas claros sobre a mortalidade e novo enfarte do miocárdio nos doentes de mais alto risco<sup>[93]</sup>, em alguns casos apenas sobre a recorrência isquêmica<sup>[167]</sup> outros na redução da re-hospitalização<sup>[168]</sup> ou apenas de angina refratária<sup>[96]</sup> ou ainda no composto de morte, re-enfarte e nova hospitalização<sup>[169]</sup>.

A interpretação que fazemos deste resultado diz respeito não só ao benefício direto da revascularização sobre os eventos coronários, como seja o novo enfarte ou a revascularização urgente, mas também o benefício sobre eventos extra-cardíacos designadamente sobre o AVC. O doente revascularizado é um doente mais agressivamente tratado e acompanhado, com acesso a terapêutica anti-plaquetar mais intensa e controle lipídico também mais apertado, o que por si só são medidas que contribuem para redução do AVC, como os estudos clínicos já demonstraram<sup>[158,170]</sup>.

## IV.6. O HOSPITAL DE SANTO ANDRÉ NO CONTEXTO NACIONAL

O presente estudo não ficaria completo sem confrontarmos alguns dos nossos resultados com o de outros centros, num processo de auto-avaliação que se torna essencial, por forma a validá-los e até generalizá-los.

Uma das principais perguntas que faz sentido colocar é saber até que ponto a nossa população, selecionada á partida segundo metodologia já discutida, se aproxima ou se afasta do esperado.

A confrontação dos nossos resultados com os de outros centros levanta uma dificuldade que foi indispensável torneir, referente à obrigação de se manter a confidencialidade desses centros.

Finalmente, um problema comum a este tipo de confrontações reside na heterogeneidade de algumas características que podem influenciar os resultados, tornando-os ininterpretáveis.

Procurando ultrapassar todas estas dificuldades foi estabelecida uma metodologia adequada aos nossos propósitos, que se descreve em local próprio (capítulo II).

Quando se compara a presente série com os **"hospitais fibrinolise"** ressalta de mais importante uma maior utilização de terapêutica de reperfusão (fibrinolise), uma instituição mais precoce e uma terapêutica farmacológica mais intensiva, designadamente na utilização de clopidogrel, bloqueadores das GP IIb/IIIa e de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos.

Pelo contrário, nos "hospitais fibrinolise" há um maior recurso à realização de angiografia coronária e à revascularização miocárdica antes da alta hospitalar. Analisada a mortalidade ao final de seis meses é ligeiramente inferior na nossa série, sem que contudo a diferença atinja significado estatístico (4,0% versus 6,2% log rank = 0,229). A presença de doença multivasos e a evolução em classe KK > 1, foram semelhantes em ambos os grupos.

Como definimos nos objetivos a confrontação dos nossos resultados com outros centros era indispensável. Apesar de os resultados não se esgotarem na análise da mortalidade, não deixa de ser importante realçar a sobreposição das curvas de sobrevivência, dando assim validade à nossa forma de abordar estes doentes. Um menor recurso à revascularização mio-cárdica, uma vez mais não ensombra os nossos resultados, no que respeita à mortalidade a seis meses.

O que torna ainda mais relevante esta análise são as diferenças encontradas quando se consideram outros desfechos, designadamente morte e enfarte do miocárdio (6,6% na presente série versus 8,4% no comparador; log rank 0,628) e morte, enfarte do miocárdio e revascularização, claramente mais favorável na presente série (11,1% versus 17,2%; log rank 0,038).

Uma maior agressividade da terapêutica médica na nossa população, com a utilização de fármacos cujos benefícios estão por demais demonstrados, é um fator que ajuda a explicar estes resultados.

A comparação com os "**hospitais intervenção**" é também reveladora de informação importante e que nos ajuda a entender melhor alguns dos fenómenos que encontramos. Um aspeto que desde logo marca as populações em comparação é a maior taxa de doença coronária prévia (enfarte do miocárdio e antecedentes de revascularização) nos "hospitais intervenção" o que se compreende admitindo que estes centros são centros de referência que recebem doentes já selecionados por outros. Pelo mesmo motivo os doentes tratados nestes hospitais recebem terapêutica de reperfusão cerca de vinte minutos mais tarde que no Hospital de Santo André.

Após harmonização das populações através do score de propensão as diferenças são muito marcadas. Nos "hospitais intervenção" a taxa de reperfusão é superior (79,7% versus 66,6%; p=0,001); o uso de estatinas, bloqueadores das GP IIb/IIIa e clopidogrel é superior; a taxa de revascularização pré-alta é muito superior (74,9% versus 38,0%; p<0,001). A única diferença que favorece a população do Hospital de Santo André é o maior uso de bloqueadores dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos (82,5% versus 67,8%; p<0,001).

Apesar destas diferenças de abordagem aos seis meses não há diferenças na mortalidade (4,2% versus 5,0%; log rank 0,896); na taxa de morte mais enfarte do miocárdio (6,5% versus 8,2%; log rank 0,910); na taxa de morte, mais enfarte do miocárdio, mais revascularização (11,6% versus 12,7%; log rank 0,541).

As interpretações podem ser várias mas o que mais importa destacar é a concordância destes resultados com os publicados em estudos clínicos. No já referido estudo ICTUS<sup>(123)</sup> a taxa de revascularização no grupo selecionado para estratégia invasiva foi de 76% e no grupo aleatorizado para uma estratégia mais conservadora foi de 40%, valores estes muito semelhantes aos que acabamos de descrever e também como naquele estudo sem benefícios evidentes a longo prazo.

Pelo contrário no estudo FRISC II<sup>(120)</sup> no qual a estratégia invasiva é claramente superior, a taxa de doentes revascularizados nos 10 dias iniciais foi de 71% no grupo aleatorizado para aquela

estratégia e de apenas 9% no grupo aleatorizado para uma estratégia não-invasiva. Do mesmo modo na meta-análise de Keith Fox e cols na qual se demonstra superioridade da estratégia invasiva nos doentes de mais alto risco, a taxa de revascularização foi de 64,1% no grupo invasivo e de apenas 17,6% no grupo conservador.

Torna-se assim mais fácil explicar porque não se encontraram diferenças a seis meses entre as duas populações da nossa análise. Por um lado a diferença numérica entre revascularizados e não revascularizados, à luz dos estudos clínicos é pequena para provocar grandes diferenças nos resultados e por outro lado o tempo de seguimento é curto, sendo de admitir que um tempo de seguimento mais longo pudesse conduzir a resultados diferentes.

Assim, os nossos resultados não se distanciam dos encontrados na literatura e são um contributo para a discussão sempre aberta sobre a melhor estratégia para abordar os doentes com SCA. Uma estratégia apoiada numa seleção cuidada de doentes para revascularização, com base em critérios clínicos, continua a ser válida, apesar das recomendações europeias apontarem num sentido diferente, designadamente estratégia invasiva para todos.

## IV.7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Várias são as limitações que devem ser tidas em conta na análise e interpretação dos resultados da presente investigação.

A primeira das principais limitações é clássica sempre que se analisam resultados de registos clínicos, mesmo que prospetivos como é o caso presente. Nos registos é difícil assegurar que não há uma seleção inadequada de doentes podendo desvirtuar a população em análise, a que acresce o facto de a informação nele contida não ser devidamente controlada como acontece nos estudos clínicos em que todos participamos.

Na nossa série esta limitação é acrescida do facto de termos assumido que a população em estudo é a sobrevivente, ou seja todos os doentes falecidos na fase hospitalar não fazem parte do estudo, bem como aqueles doentes que pelas suas características clínicas foram transferidos para os centros de referência.

Contudo, fica claro pelos resultados que a população em análise tem características sobreponíveis à da população nacional incluída no RNSCA e quando foi comparada com outros centros as diferenças não são relevantes e podemos dizer que trabalhamos uma população que traduz o mundo real neste domínio.

Ao não considerarmos os eventos intra-hospitalares estamos a homogeneizar a população, colocando todos os doentes em pé de igualdade e desse modo credibilizar as análises que foram feitas.

Todas as análises foram realizadas tendo por base um horizonte de 963 doentes, sobre os quais dispúnhamos de informação de seguimento a doze meses, admitindo que a informação não estava completa em todos eles, mas sobre os quais, pelo menos o estado vital era conhecido. Importa referir que a base de dados inicial continha 1046 doentes, registando-se a eliminação de 83 casos (7,9%) por informação incompleta. As características da população em análise não sofreram alterações com a eliminação destes casos.

Uma segunda limitação que deve ter sido em conta é o período temporal em que o estudo decorre, entre 2002 e 2008, período este em que importantes avanços foram sendo introduzidos no tratamento dos doentes. O uso generalizado do clopidogrel é talvez o mais importante o que nos levou a resultados que hoje ninguém questiona.

Por outro lado a evolução do tratamento do EAMSST, com recurso cada vez mais precoce e frequente às técnicas de revascularização, foram motivo de intensa investigação naquele período temporal. Contudo, os resultados a que chegamos não se afastam do que hoje é recomendado, apenas dando um contributo pessoal que pode ser aplicável a outros centros.

Também este aspeto deve ser discutido, considerando até que ponto os nossos resultados não são mais do que uma mera curiosidade, desprovidos de interesse científico, muito em particular as considerações que fazemos sobre o lugar da revascularização miocárdica precoce nos doentes com EAMSST.

Os resultados falam por si, provando que são coerentes quando confrontados com os de outras séries, mesmo com aquelas em que os doentes parecem ser tratados de uma forma mais moderna e mais de acordo com as recomendações. A revascularização miocárdica no EAMSST é uma indicação inquestionável, mas a sua aplicação pode ser adequada às realidades locais, como os nossos resultados apontam. Por tudo isto os resultados a que chegamos não são simples curiosidade científica mas sim um contributo para um debate que está longe de terminado.

Ainda no que respeita às características da população estudada, a falta de doentes nas classes III e IV de Killip e Kimbal pode ser entendida como uma limitação, capaz de provocar desvios nos resultados. Se isto é certo e a explicação já foi dada, também é certo que o nível de risco da população em estudo não é menor que a verificada nas amostras de comparação. Quando comparamos com os "hospitais fibrinólise" a percentagem de doentes classificado na admissão pelo score TIMI como de alto risco, e a de doentes que evoluem em classe KK > 1 são claramente superiores na nossa população.

Algumas limitações de conteúdo devem também ser consideradas, designadamente as que se referem à não inclusão na análise de biomarcadores de necrose mais adequados, caso das troponinas. Contudo e como na discussão já foi apontado, a única limitação está na classificação dos doentes, separando melhor a angina instável do enfarte do miocárdio. Para os objetivos do projeto este facto não é relevante, já que assumimos que a doença coronária aguda é só uma e como tal os três tipos de SCA seriam tratados em conjunto. A reclassificação dos doentes com angina instável em nada modificaria a essência da investigação.

Finalmente, uma limitação metodológica importante relacionada com a falta de validação externa do modelo de risco a que chegamos, a qual poderia ser importante por forma a testar a eficácia do modelo numa população diferente daquela em que foi criado. A este propósito importa referir que não foi nosso objetivo criar uma ferramenta que outros viessem a usar, pelo que a preocupação principal foi no sentido de validar os resultados através da metodologia estatística usada. Para este efeito a metodologia que estabelecemos é absolutamente correta como os peritos nesta matéria confirmam<sup>[171]</sup> criando, na própria amostra em estudo, uma forma de auto-validação, dividindo a amostra global em duas. Uma, chamada de treino, usada para criar o modelo e a outra, chamada de teste, permitindo confirmar a primeira. Foi exatamente o que aconteceu na nossa análise, na qual o modelo se repete, perdendo apenas um pouco de eficácia ao passar de uma área sob a curva de 0,927

para 0,800 à custa de uma perda na especificidade 84,3% para 65,0%, mas como discutimos em local próprio, em nada minimizando a vaidade do modelo.

# CAPÍTULO V

## RESUMO E CONCLUSÕES



A doença coronária aguda tem sido matéria de intensa investigação no decurso das duas últimas décadas. A identificação dos mecanismos fisiopatológicos, com o reconhecimento da rotura da placa aterosclerótica e da trombose intraluminal subsequente, como bases de todo o processo de instabilização da doença coronária, foi o ponto de partida para uma intensa investigação na área da terapêutica, na qual os agentes antitrombóticos vieram a ocupar um papel primordial.

Com o avanço da terapêutica farmacológica, desenvolveu-se paralelamente a área da Cardiologia de Intervenção, tornando a angioplastia coronária num método de grande eficácia e segurança, facilitando o tratamento da lesão coronária no ambiente de uma elevada carga trombótica e deste modo modificando o prognóstico da doença coronária a curto, médio e longo prazo.

Toda esta evolução levou a que sucessivas revisões das *guidelines* europeias e norte-americanas incorporassem os resultados dos grandes estudos clínicos entretanto realizados e que a abordagem destes doentes passasse a ser orientada com base numa sólida evidência científica.

A revascularização miocárdica passou a assumir um lugar central no tratamento das síndromas coronárias agudas (SCA). A reperfusão mecânica veio substituir a terapêutica fibrinolítica no tratamento do enfarte do miocárdio com elevação de ST (EAMCST), como método preferencial de recanalização da artéria culpada, nas primeiras horas de evolução. No enfarte do miocárdio sem elevação de ST (EAMSST) a revascularização miocárdica, preferencialmente por técnicas de balão e *stent*, veio ocupar um lugar central, aplicada cada vez mais precocemente no processo evolutivo do evento agudo.

Contudo, nem sempre a evidência se pode aplicar de forma sistemática, particularmente quando para tal são necessários recursos tecnológicos e humanos nem sempre existentes. Esta é a realidade de muitos centros, realidade esta que é ainda mais expressiva em países de baixos recursos, nos quais o número de centros com facilidades para realização de todas as técnicas terapêuticas são limitadas. Portugal situa-se na linha da frente dos países europeus, com um grande número de centros tecnologicamente apetrechados para dar resposta às recomendações, mas internamente há ainda assimetrias regionais que importa considerar.

### V.1. OBJETIVOS DO ESTUDO

O primeiro objetivo deste projeto consistiu na avaliação do grau de desempenho de um único centro não-terciário no tratamento de doentes admitidos por SCA, à luz das recomendações europeias, confrontando os resultados com a prática de outros centros que em Portugal tratam este tipo de doentes.

Ainda como objetivo principal procuraram-se identificar as implicações clínicas e as que derivam das formas de abordagem terapêutica sobre o prognóstico destes doentes, criando modelos de risco e investigando variáveis que possam prever a ocorrência de novos eventos num horizonte temporal de 12 meses.

A análise de risco teve como objetivo primário identificar as variáveis que possam prever o risco de morte (desfecho primário) e como objetivo secundário as variáveis que possam prever o risco de um desfecho composto quadruplo de natureza aterotrombótica, no qual se inclui a morte de qualquer causa, o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral não fatais e a revascularização miocárdica (desfecho secundário).

## V.2. AMBIENTE PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Toda a investigação se desenvolveu com base numa população de doentes sobreviventes à fase aguda, tratados num único centro, o Hospital de Santo André (HSA). Os doentes falecidos e os transferidos para centros de natureza terciária foram excluídos da amostra. A informação foi recolhida no âmbito do Registo Nacional de Síndromas Coronárias Agudas (RNSCA), complementada por dados obtidos no próprio centro e ainda por informação adicional do "follow-up" tendo para tal sido considerado o período de 12 meses após alta.

A amostra compreende um período de recolha de dados que se inicia em Janeiro de 2002 e termina nos finais de 2008.

## V.3. RESULTADOS

A população em estudo é composta por 963 doentes englobando os três tipos nosológicos que compreendem o diagnóstico de SCA, assim divididos: 165 doentes com diagnóstico final de angina instável (17,0%), 394 com EAMCST (57,0%) e 404 com EAMSST (42,0%).

A idade média dos doentes foi  $66 \pm 12$  anos, sendo 26,1% do género feminino. A presença de fatores de risco para doença vascular distribui-se do seguinte modo: hipertensão arterial (55,9%), hipercolesterolemia (33,1%), diabetes *mellitus* (26,1%); tabagismo ativo (16,7%). O índice de massa corporal tem um valor médio de  $27,5 \pm 4,3$  Kg/m<sup>2</sup> e a taxa de doentes classificados como obesos é de 21,6%. A história prévia de doença vascular é dominada pelo enfarte do miocárdio presente em 16,0% dos doentes, a que se associam 13,3% de casos com angina de peito estável, 4,3% com revascularização mecânica prévia e 3,1% cirúrgica, 5,7% com história prévia de doença cerebrovascular aguda e 3,2% com manifestações de doença arterial periférica.

Na admissão, o valor médio de hemoglobina na população global foi de  $14,2 \pm 1,7$  g/dl, de creatinina plasmática  $1,02 \pm 0,35$  mg/dl e a taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Cockcroft Gault foi de  $81,51 \pm 27,43$  ml/min.

Na admissão, 85,6% dos doentes apresentaram-se em classe I de Killip Kimbal (KK), a frequência cardíaca média foi de  $77 \pm 19$  bpm e a pressão arterial sistólica média de  $148 \pm 30$  mmHg.

O autor analisou de forma detalhada a população por tipo nosológico de SCA destacando as diferenças mais significativas, discutindo ainda em secção própria três grupos populacionais de risco clínico particular: idosos, diabéticos e género feminino. A propósito das características destes três grupos particulares o autor discute o conceito do chamado paradoxo do risco,

no qual se demonstra que, de uma forma aparentemente paradoxal, os doentes de mais alto risco são aqueles nos quais a intervenção terapêutica é menos intensa.

A angiografia coronária foi realizada na fase hospitalar em 500 doentes (51,9%), uniformemente distribuída pelos três tipos de SCA. Em 12% dos casos não foi identificada doença coronária significativa, 44,8% apresentavam doença de 1 vaso e 43,2% doença de 2/3 vasos. Em 4,8% dos doentes angiografados identificou-se doença do tronco comum da coronária esquerda. A artéria descendente anterior estava envolvida em 61,0%, a circunflexa em 43,4% e a coronária direita em 48,8% dos doentes.

Entre as complicações descritas na fase intra-hospitalar a recorrência de angina foi a mais frequente, presente em 10,5% dos doentes, registando-se uma acentuada assimetria em função do tipo de SCA: angina instável 18,8%; EAMSST 11,1%; EAMCST 6,3%;  $p < 0,001$ .

A terapêutica intra-hospitalar divide-se em farmacológica e revascularização miocárdica. Nos doentes com EAMCST considerou-se ainda a terapêutica de reperfusão, na presente série toda ela realizada com agentes fibrinolíticos.

A terapêutica fibrinolítica foi aplicada em 254 doentes (64,5%), sendo a mediana do tempo desde início de sintomas até à admissão hospitalar de 132 minutos e a mediana do tempo porta-agulha de 47 minutos.

A utilização dos fármacos de reconhecido impacto sobre o prognóstico foi a seguinte: aspirina (98,3%), clopidogrel (63,4%), bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa (24,1%), bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos (82,3%), IECAs (64,9%), estatinas (80,9%). O autor discrimina esta informação por grupo nosológico e em relação ao clopidogrel e bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa é apresentada a variação anual.

A revascularização miocárdica antes da alta hospitalar foi empregue em 364 doentes (37,3%) percentagem esta sobreponível nos três tipos de SCA. O autor apresenta a variação anual da percentagem de doentes submetidos a angiografia coronária, os quais representam o conceito genericamente designado de estratégia invasiva, bem como a variação anual de doentes sujeitos a revascularização miocárdica.

Os doentes tiveram um seguimento médio após alta de 172 dias, sendo este valor de 243 dias em 75,0% dos casos. A taxa de eventos ocorrida no seguimento foi, quanto ao desfecho primário (morte) de 4,5% e quanto ao desfecho secundário (quadruplo composto) de 13,5% dos doentes. A revascularização miocárdica após alta ocorreu em 49 doentes (5,1%).

O ensaio de análise multivariada para identificação dos preditores de risco independentes para o desfecho primário incluiu no modelo as seguintes: medicação prévia com aspirina [OR 11,167 (IC 95% 2,744 - 45,449)  $p=0,001$ ]; classe de KK na admissão  $> 1$  [OR 7,725 (IC 95% 2,111 - 28,271)  $p=0,002$ ]; taxa de filtração glomerular (TFG) na admissão  $< 71,8$  ml/min [OR 32,488 (IC 95% 3,382 - 312,049)  $p=0,003$ ]; administração precoce de aspirina [OR 0,005 (IC 95% 0,000 - 0,158)  $p=0,003$ ]. A acuidade do modelo foi testada com base na construção de uma curva ROC, cuja resultado final mostrou: área sob a curva 0,800 (IC 95% 0,714 - 0,906), sensibilidade de 90,0%, especificidade de 65,0%.

A análise do desfecho secundário (composto quadruplo) identificou as seguintes variáveis independentes: revascularização miocárdica precoce [OR 0,324 (IC 95% 0,186 - 0,564)  $p < 0,001$ ]; antecedentes de doença arterial periférica [OR 2,476 (IC 95% 1,067 - 5,749)  $p=0,035$ ]; frequência

cardíaca na admissão > 71,5 bpm [OR 1,598 (IC 95% 1,064 - 2,401) p=0,024]; TFG na admissão < 66,37 ml/min [1,938 (IC 95% 1,256-2,988) p= 0,003]; hemoglobina na admissão < 13,15 g/dl [OR 1,875 (IC 95% 1,208-2,910) p=0,005]; doença multivasos [OR 2,120 (IC 95% 1,328-3,383) p=0,005].

Procurando consolidar os resultados encontrados na população em estudo e testando a possibilidade de generalização a outros ambientes hospitalares, foi realizado um estudo comparativo da amostra do HSA com duas amostras externas, encontradas após exploração da base de dados do RNSCA da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Uma amostra foi designada por "hospitais fibrinolise" reunindo uma amostra de doentes tratados em hospitais com características semelhantes ao hospital de referência (n = 6664); uma outra designada por "hospitais intervenção" reunindo uma amostra de doentes tratados em centros mais diferenciados, com acesso local a procedimentos de intervenção percutânea (n = 2946). Por forma a tornar as amostras comparáveis foi aplicado a cada uma das amostras em confronto um score de propensão, tornando as amostras homogêneas nas suas características basais, permitindo deste modo apreciar o impacto que as diferentes abordagens terapêuticas podem ter nos resultados ao final de seis meses de seguimento.

Para cada comparação foram considerados quatro desfechos possíveis: morte; morte e enfarte do miocárdio não fatal; morte, enfarte do miocárdio não fatal, revascularização miocárdica; morte, enfarte do miocárdio e AVC não fatais e revascularização miocárdica.

A comparação dos resultados com os "hospitais fibrinolise" mostra diferenças na forma de abordagem terapêutica, sendo a terapêutica médica mais intensiva no HSA (fibrinolise 65,6% vs 59,8% p=0,026; clopidogrel 62,3% vs 50,3% p<0,001; bloqueadores dos recetores das GP IIb/IIIa 23,6% vs 13,6% p<0,001; bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos 82,4% vs 71,4% p<0,001) e estratégia invasiva mais frequente no grupo comparador (angiografia coronária 51,9% vs 61,8% p<0,001; revascularização miocárdica precoce 37,0% vs 48,0% p< 0,001).

A análise de sobrevivência, para os quatro desfechos considerados, apenas encontra diferenças favoráveis ao HSA no triplo desfecho morte, enfarte do miocárdio, revascularização miocárdica (11,1% vs 17,2% log rank 0,038) e com significado marginal no quadruplo desfecho morte, enfarte do miocárdio e AVC não fatais e revascularização miocárdica (12,4% vs 18,4% log rank 0,076).

A comparação dos resultados com os "hospitais intervenção" mostra diferenças no tipo de populações tratadas, já que nestes hospitais a taxa de doentes com antecedentes de doença coronária é superior, com um excesso de 5% de doentes com passado de enfarte do miocárdio e 6,7% de excesso de angioplastia prévia. Após aplicação do score de propensão para anular estas diferenças, ressalta de mais significativo, nestes hospitais, um maior recurso à estratégia invasiva (angiografia coronária 53,1% vs 87,5% p<0,001; revascularização miocárdica precoce 38,0% vs 74,9% p<0,001).

A análise de sobrevivência, para os quatro desfechos considerados, não encontra diferenças em qualquer deles: morte (4,2% vs 5,0% log rank 0,896); morte e enfarte do miocárdio não fatal (6,5% vs 8,2% log rank 0,910); morte, enfarte do miocárdio não fatal e revascularização miocárdica (11,6% vs 12,7% log rank 0,541); morte, enfarte do miocárdio e AVC não fatais e revascularização miocárdica (13,1% vs 13,4% log rank 0,267).

## V.4. CONCLUSÕES

A análise sobre o cumprimento das recomendações europeias para o tratamento de doentes com SCA, num centro único de características não terciárias, sem facilidades locais para aplicação de estratégias invasivas, sintetiza-se do seguinte modo:

1. no EAMCST, a taxa de reperfusão com recurso único a agentes fibrinolíticos é superior à média nacional no mesmo período de tempo e superior à encontrada numa população de doentes tratados em outros centros com características similares;
2. apesar de estar longe das recomendações, já que um-terço dos doentes não recebe qualquer terapêutica de reperfusão, a forma como a terapêutica é aplicada, com um tempo porta-agulha de 47 minutos (mediana), traduz um elevado grau de desempenho no tratamento desta patologia.
3. a terapêutica farmacológica para além da reperfusão evidencia um elevado grau de cumprimento das recomendações, destacando-se o uso da aspirina em 98,3%; clopidogrel em 63,4% (superior a 90,0% no último ano do registo); bloqueadores dos recetores β-adrenérgicos em 82,3%; estatinas em 80,9%. O único grupo farmacológico administrado numa percentagem aparentemente abaixo do recomendado são os IECAs em 64,9% dos casos;
4. na presente série, a estratégia invasiva e consequente revascularização miocárdica precoce foi aplicada apenas a 51,9% e 37,3% dos doentes respetivamente.

A análise de eventos nos 12 meses após alta hospitalar e a procura de variáveis independentes capazes de prever o risco, permite as seguintes conclusões:

1. a identificação de preditores de risco de morte a 12 meses revela como variáveis independentes: a exposição prévia à aspirina; a classe de KK na admissão > 1; a TFG na admissão < 71,8 ml/min; administração precoce de aspirina, sendo esta uma variável protetora;
2. a identificação de preditores de risco para um desfecho composto de morte, enfarte do miocárdio e AVC não fatais e revascularização miocárdica a 12 meses revela como variáveis independentes: revascularização miocárdica precoce como variável protetora; antecedentes de doença arterial periférica; frequência cardíaca na admissão > 71,5 bpm; TFG na admissão < 66,37 ml/min; hemoglobina na admissão < 13,15 g/dl; presença de doença multivasos;

O confronto dos resultados que resultam da presente série de doentes, com outras populações, semelhantes ou diferentes, permite as seguintes conclusões:

1. quando comparados os resultados da presente série com outros hospitais de características semelhantes, salienta-se uma maior grau de cumprimento das recomendações no que respeita à terapêutica farmacológica, dando-se o inverso em relação à terapêutica invasiva, a qual é mais frequentemente aplicada no grupo de comparação;
2. quando comparados os resultados da presente série com outros hospitais com características divergentes, em especial marcadas pela presença de facilidades locais para instituição da terapêutica invasiva, o grau de cumprimento das recomendações é superior nestes hospitais, quer na terapêutica farmacológica, quer na terapêutica não-farmacológica;

3. a análise comparativa sobre a taxa de eventos a seis meses mostra que não há qualquer diferença na mortalidade entre a encontrada na presente série e a encontrada nos dois grupos de comparação;
4. a análise comparativa sobre a taxa de ocorrência de outros desfechos apenas mostra diferenças significativas, favoráveis à presente série, na comparação com hospitais semelhantes, na ocorrência do triplo desfecho, morte, enfarte do miocárdio não fatal e revascularização.

Finalmente quatro conclusões que procuram sintetizar toda a investigação:

1. a aplicação das recomendações europeias para o tratamento das SCA é um processo criativo que pode sofrer adaptações locais, sem perda de eficácia;
2. a análise de resultados deve ter sempre em conta as populações em apreço. As presumíveis vantagens de uma determinada estratégia ou procedimento podem ser atribuídas às características da população em estudo, já que as diferenças se diluem de forma clara quando se analisam populações homogêneas e desse modo comparáveis;
3. a leitura das recomendações deve ter em conta as bases que levam à produção da evidência, as quais derivam habitualmente de estudos clínicos e até registos que frequentemente não são comparáveis à realidade que estamos a tratar;
4. os resultados da presente investigação suportam o papel protetor de uma estratégia invasiva no tratamento de doentes com SCA, bem como a sua aplicação de forma seletiva, caso a caso, como sistema mais adequado aos centros sem capacidade para aplicação de uma estratégia invasiva sistemática

# CAPÍTULO VI

## ABSTRACT AND CONCLUSIONS



Ischemic heart disease has been deeply investigated in the last two decades. The recognition of plaque rupture and intraluminal thrombosis as the background for the instability process in ischemic heart disease was the start up for clinical research particularly in the field of medical therapy with special emphasis on new antithrombotic agents.

Along with the improvement of pharmacological treatment Interventional Cardiology also achieved new developments. Percutaneous transluminal coronary angioplasty is actually a safe procedure with a great efficacy making easy to manage coronary lesions in the setting of a dramatic thrombotic burden. By these ways it has been possible to improve the short and also the long term prognosis of coronary heart disease.

All this evolution conducted to subsequent revisions of the European and also American guidelines in order to incorporate the results of some landmark randomized clinical trials. As result a solid and strong scientific evidence is supporting our daily clinical practice in this field.

Myocardial revascularization has been assuming a key role in the management of patients with acute coronary syndromes (ACS). Fibrinolytic therapy has been changed by catheter based reperfusion techniques in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI). Performed within the first hours, mechanical reperfusion is the preferred method to reestablish the coronary flow in the culprit artery.

In patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation (NSTEMI) myocardial revascularization performed through balloon techniques complemented by stent implantation has been applied earlier within the first phases of the evolving process of infarction and it is also the cornerstone in the medical management of these patients.

Nevertheless the strong scientific evidence has some difficulties to be implemented taking into account that it is very demanding regarding human and technical resources. This is the reality in many centers particularly in countries with low resources where facilities are very limited and the application of modern recommendations is very difficult.

Portugal is very well implanted in the European community with a great number of centers well equipped to follow recommendations. However a great regional heterogeneity within the country should be considered.

### V.1. AIMS OF THE STUDY

The first main objective addressed how one single non tertiary center manages patients with ACS and how the European recommendations have been applied comparing their results with the clinical practice in other Portuguese centers also managing this clinical entity.

The assessment of clinical implications over the prognosis were also included in the main objectives and for this purpose models of risk were built to find out clinical characteristics able to predict the occurrence of new events within the period of 12 months after the index event.

The primary objective for risk assessment was to identify clinical variables to predict the risk of death (primary endpoint) and the secondary objective was to identify variables to predict the risk of a composite of atherothrombotic events: death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and revascularization (secondary endpoint).

## V.2. CLINICAL BACKGROUND

The research was based on a group of patients who survived an episode of ACS managed in a single center, Santo Andre's Hospital (SAH). Patients that died during the acute phase and patients transferred to the referral tertiary center were not included in the sample. The clinical data were prospectively collected in the [NRACS] added by a local database where the 12 months follow-up information was also included.

The sample was collected between January 2002 and the end of 2008.

## V.3. RESULTS

The studied group included 963 patients with the broad diagnostic of ACS divided by: unstable angina, 165 patients (17.0%), STEMI 394 (57.0%) and NSTEMI 404 (42.0%).

The mean age in the whole group is  $66.0 \pm 12$  years old and 26.1% are female. The traditional risk factors for vascular disease are distributed as follows: arterial hypertension (55.9%), hypercholesterolemia (33.1%), diabetes *mellitus* (26.1%), active smokers (16.7%). The mean body mass index is  $27.5 \pm 4.3$  Kg/m<sup>2</sup> and 21.6% were classified as obese patients. The previous history of vascular disease is mainly myocardial infarction (16.0%), together with 13.3% of patients with stable angina, 4.3% with previous percutaneous coronary intervention, 3.1% with previous CABG, 5.7% with cerebrovascular disease and 3.2% with documented peripheral arterial disease.

At the admission the mean value of hemoglobin was  $14.2 \pm 1.7$  g/dl, plasma creatinine  $1.02 \pm 0.35$  mg/dl and estimated glomerular filtration rate (GFR - Cockcroft-Gault formula)  $81.51 \pm 27.43$  ml/min.

Also at the admission 85.6% of patients were classified as Killip Kimbal (KK) class I, the mean heart rate was  $77 \pm 19$  bpm and the mean systolic blood pressure  $148 \pm 30$  mmHg.

The global population was analyzed according to the type of ACS in order to emphasize the most relevant differences. The clinical profile of three specially risky populations was discussed in a proper section: elderly people, patients with diabetes and female gender. Considering the clinical characteristics of these special populations the author discusses the apparent paradox of being the patients at higher risk the ones that are the less intensively managed.

Coronary angiography was performed before discharge in 500 patients (51.9%), equally distributed by the three types of ACS. Angiographically significant lesions were not detected in 12.0% of cases. One vessel disease was recognized in 44.8% and 2/3 vessel disease in 43.2% of cases. The left main system was involved in 4.8%, left descending coronary artery in 61.0%, left circumflex in 43.4% and right coronary artery in 48.8% of cases.

Regarding intra-hospital complications the most frequent was recurrence of angina (10.5%), not uniformly distributed by the different types of ACS: unstable angina 18.8%, NSTEMI 11.1%, STEMI 6.3%;  $p < 0.001$ .

The in-hospital treatment was divided in pharmacological therapy and myocardial revascularization. In the STEMI group reperfusion therapy was performed with fibrinolytic agents in all the patients.

Fibrinolytic therapy was applied in 254 patients (64.5% of STEMI patients). In this group the median time between onset of symptoms and hospital admission was 132 minutes and door-to-needle was 47 minutes.

The administration of drugs with a recognized favorable impact on the prognosis was the following: aspirin (98.3%), clopidogrel (63.4%), GP IIb/IIIa receptor blockers (24.1%),  $\beta$ -blockers (82.3%), angiotensin converting enzyme inhibitors (64.9%), statins (89.9%). The author detailed this information by the three subtypes of ACS and also shows the annual variation of clopidogrel and GP IIb/IIIa receptor blockers.

Myocardial revascularization before discharge was done in 364 patients (37.3%), equally distributed by the three subtypes of ACS. The author also shows the annual variation of patients submitted to coronary angiography which represent the commonly defined invasive approach as well as the annual rate of patients submitted to percutaneous intervention.

The entire group was followed by the mean time of 172 days, with 75.0% of cases followed by 243 days. The primary endpoint occurred in 4.5% of patients and the secondary endpoint (the quadruple endpoint) in 13.5% of patients. Within the follow up period 49 patients were revascularized (5.1%)

The multivariate analyses to identify the independent predictors for the primary endpoint showed the following results: aspirin before admission [OR 11.167 (CI 95% 2.744 - 45.449)  $p = 0.001$ ]; KK class  $> 1$  at the admission [OR 7.725 (CI 95% 2.111-28.271)  $p = 0.002$ ]; GFR at the admission  $< 71.8$  ml/min [OR 32.488 (CI 95% 3.382-312.049)  $p = 0.003$ ]; early administration of aspirin [OR 0.005 (CI 95% 0.000 - 0.158)  $p = 0.003$ ]. The model was tested using ROC curves. The area under the curve (AUC) was 0.800 (CI 95% 0.714-0.906), with 90.0% of sensitivity and 65.0% of specificity.

The multivariate analysis for the secondary endpoint identified the following independent variables: early myocardial revascularization [OR 0.324 (CI 95% 0.186-0.564)  $p < 0.001$ ]; documented peripheral arterial disease [OR 2.476 (CI 95% 1.067-5.749)  $p = 0.035$ ]; heart rate at the admission  $> 71.5$  bpm [OR 1.598 (CI 95% 1.064 - 2.401)  $p = 0.024$ ]; GFR at the admission  $< 66.37$  ml/min [1.938 (IC 95% 1.256-2.988)  $p = 0.003$ ]; hemoglobin at the admission  $< 13.5$  g/dl [OR 1.875 (CI 95% 1.208-2.910)  $p = 0.005$ ]; multivessel disease [OR 2.120 (CI 95% 1.328-3.383)  $p = 0.005$ ].

In the second part of the study a comparative analysis was done testing SAH results against two external samples from other hospitals also enrolling patients to the NRSCA the Portuguese Society of Cardiology. The two samples were randomly collected from the registry's database. One sample was named " fibrinolysis hospitals ", hospitals with characteristics similar to SAH (n = 6654); another sample was named " intervention hospitals ", centers with good facilities to perform percutaneous intervention (n = 2946). In order to make the different samples more homogeneous and comparable, a propensity score was applied regarding the baseline characteristics. By these ways it was possible to assess the impact over the outcome at six months of different medical approaches.

For each comparison four endpoints were considered: death; death and non-fatal myocardial infarction; death, non-fatal myocardial infarction, revascularization; death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke, revascularization.

The comparison with the "hospitals fibrinolysis" showed some differences regarding the medical approach pointing out to a more intensive pharmacological treatment in SAH (fibrinolysis 65.5% vs 59.8%  $p=0.026$ ; clopidogrel 62.3% vs 50.3%  $p<0.001$ ; GP IIb/IIIa receptor blockers 23.6% vs 13.6%  $p<0.001$ ;  $\beta$ -blockers 82.4% vs 71.4%  $p<0.001$ ). Contrariwise in the comparator group an invasive strategy was more frequently used (coronary angiography 51.9% vs 61.8%  $p<0.001$ ; early myocardial revascularization 37.0% vs 48.0%  $p<0.001$ ).

The survival analysis for the four different endpoints didn't show any substantial difference but in the triple endpoint, death, myocardial infarction, early myocardial revascularization a significant difference in favor of SAH revealed (11.1% vs 17.2% log rank 0.038). Regarding the quadruple endpoint of death, myocardial infarction, early myocardial revascularization, stroke, a marginal difference was found out (12.4% vs 18.4% log rank 0.076).

The second comparison against the "intervention hospitals" showed significant differences regarding the baseline characteristics. In this sample the rate of patients with previous manifestations of coronary heart disease is higher with an excess of 5% regarding myocardial infarction and 6.7% of previous PCI procedures. After the propensity score adjustment the samples are well balanced regarding the baseline characteristics and what is remarkable is the great difference regarding the invasive strategy (SAH: coronary angiography 53.1% vs 87.5%  $p<0.001$ ; early myocardial revascularization 38.0% vs 74.9%  $p<0.001$ ).

The survival analysis for the four endpoints did not show any significant difference: death (4.2% vs 5.0% log rank 0.896); death, non-fatal myocardial infarction (6.5% vs 8.2% log rank 0.910); death, non-fatal myocardial infarction, myocardial revascularization (11.6% vs 12.7% log rank 0.541); death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, myocardial revascularization (13.1% vs 13.4% log rank 0.267).

## V.4. CONCLUSIONS

The analysis done to check the application of the European guidelines for the management of patients with ACS in a single non-tertiary center, without local facilities for the application of an invasive strategy may be summarized as following:

5. in STEMI patients the rate of reperfusion with fibrinolytics only is higher than the national mean rate at the same period of time and it is also higher than the rate found out in other hospitals with comparable characteristics;
6. in spite of a clear gap between the practice and the recommendations because one third of patients are not receiving any form of reperfusion, the results showed a good performance regarding door-to-needle with a median of 47 minutes;
7. regarding pharmacological treatment beyond reperfusion there is a great level of implementation of guidelines, emphasizing the use of aspirin in 98,3% of cases; clopidogrel in 63,4% (higher than 90.0% in the last collected year);  $\beta$ -blockers in 82.3%; statins in 80.9%. Only one pharmacological group showed a low rate of implementation, ACE inhibitors in 64.9% of cases;
8. in the present series an invasive strategy and subsequent revascularization was implemented in 51.9% and 37.3% of cases respectively.

The survival analysis at 12 months and the search for independent variables to predict the risk provide the following conclusions:

1. the independent variables to predict the risk of death at 12 months are the following: previous exposure to aspirin; KK class > 1 at the admission; GFR < 71.8 ml/min at presentation; early administration of aspirin is the single variable showing a protective effect;
2. the independent variables to predict the risk for the composite quadruple endpoint are the following: early myocardial revascularization as the single variable with a protective effect; peripheral arterial disease; heart rate at the admission > 71.5 bpm; GFR at presentation < 66.37 ml/min; plasma hemoglobin at the admission < 13.15 g/dl; multivessel disease.

The confront between the present series against other similar or different samples provide the following conclusions:

5. when the present series is compared with other hospitals with similar characteristics the level of implementation of guidelines is higher regarding pharmacological treatment but is lower regarding an invasive approach;
6. when compared with other hospitals with different characteristics specially as regards with local facilities for invasive treatment, the level of guidelines implementation is higher in these hospitals regarding not only pharmacological treatment but also non-pharmacological treatment;
7. survival analysis didn't find any significant difference regarding mortality at 6 months when the present series is compared with the two other groups;
8. survival analysis looking at the other endpoints demonstrated significant differences in favor of the SHA regarding the triple endpoint of death, non-fatal myocardial infarction and revascularization.

Finally through four main conclusions it is possible to summarize all the research

5. the application of the European guidelines is a creative process able to be locally adapted without any loss of efficacy;
6. the analysis of the outcome should take always in account the characteristics of the studied population. Presumably in global terms the advantages of one strategy over another one may be attributed simply to the clinical characteristics of the sample since those advantages may be diluted when similar populations are analyzed;
7. the guidelines should be carefully interpreted taking into account that the scientific evidence are based on clinical trials and registries frequently not reflecting the real world of clinical practice;
8. the results of the current research support the role of an invasive strategy to manage patients with ACS nevertheless this strategy may be selectively applied, case by case. This conclusion provides a good argument to the centers without local facilities for a systematic invasive approach.

# CAPÍTULO VII

## SIGLAS E ACRÓNIMOS



### SIGLAS

<b>AAS</b>	Acido Acetilsalicilico
<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>
<b>ACTP</b>	Angioplastia coronária transluminal percutânea
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>AI</b>	Angina Instável
<b>AIT</b>	Acidente Isquémico Transitório
<b>ARA II</b>	Antagonistas dos recetores da angiotensina II
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>BCRE</b>	Bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>CABG</b>	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> (abreviatura anglo-saxónica para cirurgia coronária com enxerto)
<b>CD</b>	Coronária direita (artéria)
<b>CNCDC</b>	Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia
<b>CPK</b>	Creatinafosfoquinase
<b>Cx</b>	Circunflexa (artéria)
<b>DA</b>	Descendente anterior (artéria)
<b>DAP</b>	Doença Arterial Periférica
<b>Diabetes IT</b>	Diabetes insulino-tratada
<b>Diabetes NIT</b>	Diabetes não insulino-tratada
<b>EAM</b>	Enfarte Agudo do Miocárdio
<b>EAMCST</b>	Enfarte Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento de ST
<b>EAMSST</b>	Enfarte Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento de ST
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>HBPM</b>	Heparina de Baixo Peso Molecular
<b>HNF</b>	Heparina não-fracionada
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>HSA</b>	Hospital de Santo André
<b>HTA</b>	Hipertensão arterial
<b>ICP</b>	Intervenção Coronária Percutânea
<b>IECA</b>	Inibidor do Enzima de Conversão da Angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>KK</b>	<i>Killip Kimbal</i> (Classe)
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>ROC</b>	<i>Receiving Operator Characteristics</i>
<b>SCA</b>	SCA
<b>TCCE</b>	Tronco Comum da Coronária Esquerda
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>WHF</b>	<i>World Heart Federation</i>

## ACRÓNITOS (estudios clínicos)

<b>APEX-AMI</b>	Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction	<b>SYNTAX</b>	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk in Communities	<b>TACTICS</b>	Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
<b>ATLAS</b>	The Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome	<b>TIMACS</b>	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
<b>ATRAMI</b>	Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction	<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>BEAUTIFUL</b>	morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction	<b>TRACER</b>	Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome
<b>CADILLAC</b>	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications	<b>TRIANA</b>	TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos
<b>CASS</b>	Coronary Artery Surgery Study	<b>TRILOGY</b>	Targeted Platelet Inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes
<b>CRUSADE</b>	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AH guidelines	<b>TRITON-TIMI</b>	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel
<b>CURE</b>	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events		
<b>DESERT</b>	Drug-Eluting Stent Event Registry of Thrombosis		
<b>EDIVA</b>	Estudo de Distensibilidade Vascular		
<b>ENACT</b>	European Network for Acute Coronary Treatment		
<b>EXTRACT</b>	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction		
<b>FRISC</b>	Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease		
<b>GISSI</b>	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico		
<b>GRACE</b>	Global Registry of Global Coronary Events		
<b>GUSTO</b>	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries		
<b>ICTUS</b>	Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes		
<b>MANTRA</b>	Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research		
<b>OASIS</b>	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Trial		
<b>PAMI</b>	Primary Angioplasty in Myocardial Infarction		
<b>PLATO</b>	Platelet Inhibition and Patient Outcomes		
<b>PURSUIT</b>	Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy		
<b>RITA</b>	Randomized Trial of Intervention vs Conservative Therapy in Unstable Angina/ Non-ST Elevation MI		
<b>RNSCA</b>	Registo Nacional Síndromas Coronárias Agudas		
<b>SHIFT</b>	Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial		

## CAPÍTULO VIII

### BIBLIOGRAFIA



1. Gitt A, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J* 2011;31:525-529
2. Ahmed S, Antman EM, Murphy SA et al. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:119-129
3. Morais J, Coelho L, Maldonado MJ, et al. Mortality in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy, beyond the clinical trials (Abstract). *Eur Heart J* 1999;20:345
4. PORDATA; <http://www.pordata.pt/Portugal/Ambiente+de+Consulta/Gr%C3%A1fico>
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
6. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
7. Antman EM, Cannon CP, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842
8. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037
9. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-2733
10. Boersma E, Pieper K, Steyerberg ES, et al. Persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation. *Circulation* 2000;101:2557-2567
11. Subherwal S, Bach RG, Chen AI, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-1882
12. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J; et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21:1440-1449
13. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-363
14. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293
15. Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J, et al. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1251-1272
16. Bassand J-P, Danchin N, Filippatos GS, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:2733-2741
17. Collinson J; Flather M,D; Fox KAA; et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-1457
18. Patrono C, Andreotti F, Arnesen,H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart j* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr373
19. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555
20. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction A meta-analysis. *Circulatio* 2003;106:1809-1814
21. Corra U, Piepoli M, Carré F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counseling and exercise training. *Eur Heart J* 2010; 31:1967-1974
22. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, et al. em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. *Rev Port Cardiol* 2009;28:1465-1500
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-1567
24. Registo Nacional Síndromas Coronárias Agudas, Sociedade Portuguesa de Cardiologia. [http://www.spc.pt/DL/Home/listdestaques/Definicoes\\_das\\_Variaveis\\_RNSCA\\_2aFase\\_Final.pdf](http://www.spc.pt/DL/Home/listdestaques/Definicoes_das_Variaveis_RNSCA_2aFase_Final.pdf)

25. Cockcroft D, Gault MD. *Nephron* 1976;16:31-41
26. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096
27. Coutinho ,Goel K, Correa de Sa D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1877-1886
28. Chhabra L, Liti B, Kuraganti G, et al. Challenges in the management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in obese subjects: what is the evidence and what are the myths? *Int J Endocrinol* 2013; doi: 10.1155/2013/856793
29. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. in Therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to assess Improvement Greater Clinical Benefit of more Intensive Oral Antiplatelet Therapy with Prasugrel. *Thrombolysis In Myocardial Infarction* 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636
30. Levin A, Ben-Artzi M, Beckerman P, et al. Factors associated with bleeding in elderly hospitalized patients treated with enoxaparin sodium : a prospective, open-label, observational study. *Drugs Aging* 2009;26:77-85
31. Seung-Jung Park, Duk-Woo Park, Young-Hak Kim, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *New Engl J Med* 2010;doi:10.1056/NEJMoa1001266
32. Steg PG, Huber K, Felicita A, et a. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr204
33. Spencer F, Santopinto JJ, Gore JM, et al. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)). *Am J Cardiol* 2002;90:1056-1061
34. Zhao H-J, Zheng Z-T, Wang Z-H, et al. Triple therapy" rather than "triple threat". A meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011;139:260-270
35. Boersma E, Maas CP, Deckers JW, Simoons LM. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-776
36. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality fter prehospital fibrinolysis or primary aangioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856
37. Kontos MC, Aziz HA, Chan VQ, et al. Outcomes in patients with chronicity of left bundle branch block with possible acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;161:698-704
38. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, 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;89:103-1008
39. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623-629
40. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-2108
41. Cortell A, Sanchis J, Bodi V, et al. Non-ST-elevation acute myocardial infarction with normal coronary arteries: predictors and prognosis. *Rev Esp Cardiol* 2009;66:1260-1266
42. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic inportance of physical examination for heart failure in non-ST elevation acute coronary syndromes. The enduring value o Killip Classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181
43. El-Menyar A, Zubaid M, Al Mahmeed W, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Em Med* 2012;30:97-103
44. Jensen LA, Moser DK. Gender differences in knowledge, attitudes, and beliefs about heart disease. *Nurs Clin North Am* 2008;43:77-104
45. Yusuf S, Zhao F.,Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
46. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477-1488
47. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-convert-ing enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:473-479
48. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:129-135
49. Fox KA, Dabbab OH, Goldberg RJ, 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;333:1091-1094
50. Ruokoniemi P, Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, et al. Statin adherence and the risk of major coronary events in patients with diabetes: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:766-776
51. Gomez-Sandoval YH, Braganza MV, Daskalopoulou SS. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *Curr Pharm Des* 2011;17:3669-3689
52. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in patients with coronary artery stents A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology , Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons and American Dental Association With Representation from the American College of Chest Physicians. *Circulation* 2007; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180944
53. Collet, J-P, Montalescot, G. Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J [Suppl]* 2006;8:G46-G52
54. Morais J. Insights from cure: using clopidogrel on top of standard therapy. *Cerebrovasc Dis* 2002;1[Suppl]:17-21
55. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189
56. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632
57. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55
58. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504
59. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778
60. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with Acute Coronary Syndromes. *Arch Int Med* 2004;164:1457-1463
61. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with Coronary Disease -- A Moving Target amid Evolving Therapies? *N Engl J Med* 2009;360:2570-2572
62. Beck JA, Meisinger C, Heiser M, et al. Effect of blood glucose concentrations on admission in non-diabetic versus diabetic patients with first acute myocardial infarction on short- and long-term mortality (from the MONICA/KORA Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010;104:1807-1812
63. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573
64. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-198
65. Karvouni E, Katritsis D, Ioannidis PA, et al. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32
66. Morais J, Franco F, Gonçalves L, et al. Influência da circulação colateral na preservação da função ventricular esquerda após enfarte do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 1995;14:933
67. Persson H, Linder-Klingsell E, Eriksson SV.; et al. Heart failure after myocardial infarction: the importance of diastolic dysfunction: A prospective clinical and echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995;16:496-505
68. PrideYB, Giuseffi JL, Mohanavelu S, et al. Relation between infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction treated successfully by percutaneous coronary intervention and left ventricular ejection fraction three months after the infarct. *Am J Cardiol* 2010;106:635-640
69. Gil V, Ventosa A, Ferrer-Antunes A, Morais J. Left ventricular function after late thrombolysis with alteplase in myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1996;15:413
70. Goel K, Pinto DS, Gibson CM. Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Am Heart J* 2013;165:451-467

71. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-1339
72. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2012;206:2684-2693
73. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012;33:579-586
74. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk--results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol* 2008;27:1495-1529
75. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M, em nome dos investigadores do estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2010;29:509-537
76. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, pre-specified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013;382:605-613
77. Granger CB, Goldberg CJ, Dabbous OH, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary event. *Arch Int Med* 2003;163:2345-2353
78. Landis JR, Kock CG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:77
79. Björck L, Wallentin L, Stenestrand U, et al. Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Arch Int Med* 2010;170:1375-1381
80. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885
81. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013;34:2263-2270
82. Dwivedi G, Cocker M, Yam Y, et al. Predictive value of cardiac computed tomography and the impact of renal function on all cause mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *Am J Cardiol* 2013;111:1563-1569
83. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;125:2649-2661
84. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-1823
85. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, et al. Simple risk algorithm to predict serious bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: RISK-PCI bleeding score. *Circ J* 2013;77:1719-1727
86. Meneveau N, Schiele F, Seronde M-F, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:442-447
87. Rousset H, Durand DV. Diagnostis difficiles en Medicine Interne. Ed Maloine, pag 80
88. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2012; doi: 10.1056/NEJMoa1109719
89. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 10.1056/nejmoa0904327
90. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015
91. Mega J, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1112277
92. SINAS (Sistema Nacional de Avaliação em Saúde). <https://www.ers.pt/pages/118>
93. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-Segment elevation acute coronary syndrome. A meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435-2445
94. Fox KA, Goodman SG, Anderson Jr FA, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1414-1424
95. Bhatt D, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes Results from the CRUSADE quality improvement initiative
96. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2002;360:743-751
97. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1789-1887
98. Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, et al. Comparison of Outcome in Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2007;100:190-195
99. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. 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;359:373-377
100. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N. Reasons for the under-use of secondary prevention therapies in coronary patients over the age of 70 years. *Ann Cardiol Angeiol* 2005;54(Suppl):S17-S23
101. Newell MC, Henry JT, Henry TD, et al. Impact of age on treatment and outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;161:664-672
102. Carrabba N, Parodi G, Valenti R, et al. Comparison of effects of primary coronary angioplasty on ventricular remodeling and heart failure in patients <70 →70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:926-931
103. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60
104. de Boer M, Ottervanger JP, van 't Hof A, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-1728
105. De Geare V, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000;86:30-34
106. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a sub-analysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-2096
107. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097
108. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty: insights from the DESERT cooperation. *Diabetes Care* 2013;36:1020-1025
109. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:106-111
110. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772-778
111. Piegas LS, Avezum A, Guimaraes HP, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Brasil Cardiol* 2013;100:502-510
112. Swahn E, Alfredsson J, Afzal R, et al. Early invasive compared with a selective invasive strategy in women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a substudy of the OASIS 5 trial and a meta-analysis of previous randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:51-60
113. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80
114. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-957
115. Budaj A, Yusuf S, Mehta S et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-1626
116. Karvouni E, Katritsis D, Ioannidis P.A. et al. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32

117. De Luca G, Suryapranata H, Stone GH, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765
118. Winchester DE, Wen X, Brearley W.D; et al. Efficacy and Safety of Glycoprotein IIb/IIIa Inhib Performed in the Era of Stents and Thienopyridines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1190-1199
119. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-1189
120. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9-16
121. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887
122. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-1104
123. Hirsch A, Windhausen F, Tijssenb JGP, et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007;368:827-83
124. Savonitto S, Antonicelli R, Caraceni D, et al. [Treatment of acute coronary syndromes in the elderly: key messages from the Italian Elderly ACS Study]. *G Ital Cardiol* 2012;13:59S-64S
125. James S, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; doi: 10.1136/bmj.d3527
126. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309
127. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-336
128. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484
129. Dagnes N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J* 2013;34:1964-1971
130. Casella G, Di Pasquale G, Visconti LO, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in the real world practice in Italy: an outcome research focused on the use of ANTIthRombotic Agents: the MANTRA registry. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2013; DOI: 10.1177/2048872612471213
131. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25:1197-1207
132. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-1357
133. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206
134. Kiani S, Aasen JG, Holbrook M, et al. Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function. *Vasc Med* 2013;18:72-78
135. Rich JD, Cannon CP, Murphy SA, et al. Prior aspirin use and outcomes in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1376-1385
136. Reis-Santos K, Ferreira J, Aguiar C, et al. Influence of prior medication on mode of presentation and prognosis of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2002;21:317-326
137. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885
138. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816
139. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974
140. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:143-153
141. Nabais S, Rocha S, Joao C et al. Prognostic impact of moderate renal dysfunction in acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2000;303-312
142. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Int Med* 2002;137:563-570
143. Morais J. Impacto Prognóstico da Disfunção Renal Moderada na Síndrome Coronária Aguda. *Rev Port Cardiol* 2008;27:315-317
144. Dwivedi G, Cocker M, Yam Y, et al. Predictive value of cardiac computed tomography and the impact of renal function on all cause mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *Am J Cardiol* 2013;111:1563-1569
145. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, 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;333:1091-1094
146. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis After Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-1942
147. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-1575
148. Addala S, Grine S, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol* 2004;93:629-
149. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1397-1405
150. Stebbins A, Mehta RH, Armstrong PW, et al. A model for predicting mortality in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: results from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:414-422
151. Maluenda G, Delhaye C, Gaglia M A Jr, et al. A novel percutaneous coronary intervention risk score to predict one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;106:641-645
152. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Cir Cardiovasc Interv* 2010;3:317-326
153. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Inter Med* 2012;156:445-449
154. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-2060
155. Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes study. *Clin Chem* 2012;58:190-199
156. Amin ST, David MA, Braunwald E, et al. Dynamic TIMI Risk Score for STEMI. *J Am Heart Assoc* 2013; doi: 10.1161/JAHA.112.003269
157. Kim EK, Song PS, Yang JH, et al. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci* 2013;28:87-92
158. van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjauw KD, et al. Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol* 2006;9:1165-1169
159. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007-1019
160. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, et al. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997;80:1429-1433
161. Hadjiniakolaou L, Kotidis K, Galinanes M. Relationship between reduced elasticity of extracardiac vessels and left main stem coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:508-513

162. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-663
163. Maldonado J, Pereira T, Polonia J, et al. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de Distensibilidade Vascular) project. *J Hypertension* 2011;29:669-675
164. Antoni ML, Boden H, Delgado V, et al. Relationship between discharge heart rate and mortality in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33:96-102
165. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33
166. Shah AD, Nicholas O, Timmis AD, et al. Threshold haemoglobin levels and the prognosis of stable coronary disease: two new cohorts and a systematic review and meta-analysis. *PloS.Med* 2011;8:e1000439
167. Zhang S, Ge J, Yao K, Qian J. Meta-analysis of early versus deferred revascularization for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1207-1213
168. Sangu PV, Ranasinghe I, Aliprandi CB, et al. Trends and predictors of rehospitalisation following an acute coronary syndrome: report from the Australian and New Zealand population of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2012;98:1728-1731
169. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124-3129
170. Cannon CP, Rhee KE, Califf RM, et al. Current Use of Aspirin and Antithrombotic Agents in the United States Among Outpatients With Atherothrombotic Disease (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:445-452
171. Gouveia de Oliveira. Aplicações da regressão logística. In *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação. Teoria e Aplicações*. 2009. Ed Lidel Edições Técnicas Lda. Aplicações da Regressão Logística. pags 188-191

**João Carlos Araújo Morais**

Dissertação de candidatura  
ao Grau de Doutor apresentada  
à Faculdade de Medicina  
da Universidade do Porto