



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**AMANDA APARECIDA PETEK**

**Performance de escores de risco cardiovascular na  
predição de mortalidade dez anos após Síndrome  
Coronariana Aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcos F. Minicucci

**Botucatu  
2017**

*Amanda Aparecida Petek*

**Performance de escores de risco  
cardiovascular na predição de mortalidade  
dez anos após Síndrome Coronariana Aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutora em  
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. *Marcos F. Miniucchi*

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Petek, Amanda.

Performance de escores de risco cardiovascular na  
predição de mortalidade dez anos após Síndrome Coronariana  
Aguda / Amanda Petek. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101002

1. Sistema cardiovascular - Doenças. 2. Síndrome  
coronariana aguda. 3. Mortalidade.

Palavras-chave: Escore de risco; Escore de risco de  
Framingham; Mortalidade; Síndrome Coronariana Aguda.

*Amanda Aparecida Petek*

# **Performance de escores de risco cardiovascular na predição de mortalidade dez anos após Síndrome Coronariana Aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. *Marcos F. Minicucci*

## **Comissão Examinadora:**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. *Bertha Furlan Polegato*  
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. *Paula Schmidt Azevedo Gaiolla*  
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. *Debora Maciel Cavalcanti*  
Diretora de Assistência do Hospital Estadual de Bauru

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. *Daniella de Rezende Duarte Maksymczuk*  
Universidade de Mogi das Cruzes, UMC

Botucatu, 21 de Agosto de 2017

**Epígrafe**

*“Cada escolha, por menor que seja, é uma forma de semente que lançamos sobre o canteiro que somos. Um dia, tudo o que agora silenciosamente plantamos, ou deixamos plantar em nós, será plantação que poderá ser vista de longe...”*

**Padre Fábio de Melo**

**Dedicatória**

Ao meu filho Pedro

*... luz dos meus dias, meu amor eterno. Filho amado, como foi difícil me ausentar de você por inúmeras vezes para que esse momento chegasse. Você foi e é a força que me impulsiona para seguir firme e em frente. Quero ser para você em um futuro próximo, inspiração de coragem. TE AMO ♡*

Aos meus pais Clóvis e Marlene

*... obrigado por vocês existirem. Obrigado por depositarem em mim a confiança para todas as horas. Obrigada por estarem comigo em todas as dificuldades, por cuidarem do meu PEDRO nas minhas ausências, por vibrarem comigo em cada vitória, e acima de tudo por me dar amor e respeito.*

*Pai e mãe, sei que vocês se orgulham por eu ter atingido uma etapa que nenhum outro de nós tinha atingido antes.*

*Mas este orgulho que sentem por mim, converto numa obrigação de a cada dia ser mais digna de representá-los.*

*Amo vocês com todo meu amor.*

As minhas irmãs Angela e Ana Heloísa

*... por vibrarem comigo a cada conquista. Vocês são incríveis e extremamente importantes.*

Ao meu companheiro Rui

*...obrigada por todo incentivo, apoio e parceria. Juntos concluímos mais uma etapa de nossas vidas.*



## **Agradecimento Especial**

*Agradecer especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos F. Minicucci, pelos ensinamentos, paciência e por ser o grande guia e responsável direto pela missão que agora se cumpre; seu profissionalismo, dedicação e seus ensinamentos servirão de exemplo para minha vida profissional.*

# **Agradecimento**

*Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.*

*Aos meus familiares que sempre estiveram presentes e me incentivaram. Obrigada pelas orações, amor, carinho e incentivo em todos os momentos.*

*Aos meus sogros, Domingos e Aparecida, por cuidarem do Pedro nas minhas ausências com todo carinho e amor.*

*Aos meus queridos amigos, pelo papel especial que adquiriram na minha vida nesta fase final e que permanecerá pela eternidade.*

*Aos meus amigos de trabalho, pelo incentivo e apoio.*

*Aos meus alunos, pela paciência, incentivo e carinho de todos.*

*Aos amigos Larissa, André, Jéssica, Rebeca e Gabriela por me acolher em vossas casas com todo carinho.*

*Aos funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pela paciência e dedicação.*

*Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica pela disponibilidade e auxílio operacional.*

# Sumário

Resumo.....	1
Abstract.....	4
Introdução.....	7
Objetivo.....	13
Casuística e Métodos.....	15
Avaliação Laboratorial.....	16
Escore de Risco de Framingham.....	17
Escore de risco American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) ..	17
Análise Estatística.....	17
Resultados.....	19
Discussão.....	26
Conclusão.....	32
Referências.....	34
Anexos.....	40

## **Lista de Abreviaturas**

**ADA** - Sociedade Americana de Diabetes  
**ACC/AHA** - American College of Cardiology e da American Heart Association  
**AE** - Angina Estável  
**AI** - Angina Instável  
**ATP III** - Terceiro Painel de Tratamento em Adultos  
**AVC** - Acidente Vascular Encefálico  
**AUC** - Área Sob a Curva  
**C** - Creatinina  
**CT** - Colesterol Total  
**CPK** - Creatina Fosfoquinase  
**CK - MB** - Creatina Fosfoquinase –MB  
**DAC** - Doença Arterial Coronariana  
**DCVs** - Doenças cardiovasculares  
**DM** - Diabete Mellitus  
**ER** - Escore de Risco  
**ERF** - Escore de Risco de Framingham  
**IAM** - Infarto Agudo do Miocárdio  
**IC** - Intervalo de Confiança  
**HDL** - Lipoproteína de alta densidade  
**K** - Potássio  
**LDL** - Lipoproteína da baixa densidade  
**Na** - Sódio  
**NCEP** - Programa Nacional de Educação Sobre Colesterol  
**OR** - Odds Ratio  
**PAD** - Pressão Arterial Diastólica  
**PAS** - Pressão Arterial Sistólica  
**SCA** - Síndrome Coronariana Aguda  
**TB** - Tabagismo  
**TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
**U** - Uréia  
**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

**Resumo**



**Introdução:** Os escores de risco cardiovascular foram desenvolvidos, em sua maioria, em população aparentemente sem doença cardiovascular (DCV), portanto as suas conclusões dizem respeito à prevenção primária, não se aplicando a pacientes com doença coronariana diagnosticada. Além disso, os escores prognósticos utilizados após síndromes coronarianas agudas (SCAs) avaliaram a mortalidade apenas a curto prazo.

**Objetivos:** O objetivo do presente estudo é avaliar a performance do escore de risco de Framingham (ERF) e do escore proposto pela American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) em prever a mortalidade em pacientes dez anos após SCA.

**Casística e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes com idade  $\geq 18$  anos, com SCA, que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Coronariana (UTI) do Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2006, e que apresentavam os exames para o cálculo dos escores de risco cardiovascular. Foram excluídos os pacientes cujo desfecho final em dez anos não foi obtido ou aqueles não aceitaram participar do estudo. Os ERF e o ER ACC/AHA foram calculados e a mortalidade avaliada dez anos após a SCA.

**Resultados:** Foram avaliados 451 pacientes com SCA internados na UTI coronariana. Destes 122 foram excluídos pois a mortalidade 10 anos após a internação na UTI não foi obtida. Logo, 329 pacientes com idade média de  $62,9 \pm 13,0$  anos foram estudados. Dentre esses pacientes, 58,4% eram homens e 44,4% morreram no período de 10 anos após a internação. Destes 63% apresentaram SCA sem supradesnivelamento do segmento ST enquanto 37% apresentaram IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Quando comparamos esses dois grupos de SCA, a mortalidade foi semelhante ( $p=0,97$ ). A mediana do ERF foi de 16 (14-18) %, e do ER ACC/AHA foi 18,5 (9,1-31,6). Os pacientes que evoluíram ao óbito eram mais velhos, e apresentavam maiores valores de creatinina, uréia e potássio, e menores valores de colesterol total na admissão da UTI. Além disso, é interessante observarmos que os pacientes que evoluíram ao óbito apresentaram maiores valores dos escores. No entanto, quando classificamos os pacientes em alto risco cardiovascular, apenas o ER ACC/AHA foi associado com a mortalidade. A área sob a curva (AUC) da associação do ERF com a mortalidade em 10 anos é 0,6307, com IC95%: 0,5708-0,6905, e valor de  $p < 0,001$ . O ponto de corte do ERF associado com maior mortalidade é  $> 14,3\%$  com sensibilidade de 74,66%, especificidade de 42,62 %, valor preditivo positivo de 50,93 % e o valor preditivo negativo de 67,83 %. Em relação ao ER ACC/AHA a AUC é 0,7015, com IC95% 0,6455-0,7576 e valor de  $p < 0,001$ . O ponto de corte do escore que está associado com maior mortalidade é  $> 23,56\%$ , com sensibilidade de 50,00%, especificidade de 71,04%, valor preditivo positivo de 57,94% e valor preditivo negativo de 64,04%. Na análise de regressão logística tanto o ERF (OR: 1,127; IC95%: 1,056-1,204;  $p < 0,001$ ) quanto o ER ACC/AHA (OR: 1,043; IC95%: 1,025-1,060;  $p < 0,001$ ) foram associados com a mortalidade em 10 anos em pacientes com SCA, após serem ajustados pela creatinina e potássio.

**Conclusão:** Apesar de não apresentarem boa performance, tanto o ERF quanto o ER ACC/AHA foram associados com a mortalidade em 10 anos. No entanto, o ER ACC/AHA apresentou maior AUC e apenas os pacientes classificados com alto risco por esse escore estiveram associados com a mortalidade em 10 anos. Além disso, quando comparados os pontos de corte desses escores para nossa população, que já apresentou evento coronariano, o ERF apresentou melhor sensibilidade enquanto o ER ACC/AHA apresentou melhor especificidade na predição da mortalidade. Logo, sugerimos que os mesmos podem ser aplicados em conjunto para a predição de mortalidade nos pacientes com SCA prévia.

**Abstract**

**Introduction:** The cardiovascular risk scores were developed, mostly, in population apparently without cardiovascular disease (CVD), therefore its conclusions involve primary prevention, they shall not be applied to patients with diagnosed coronary disease. In addition, the prognostic scores used after acute coronary syndromes (ACS) evaluated the mortality only in a short-term period.

**Goals:** The goal of the current study is to evaluate the performance of the Framingham Risk Score (FRS) and the score proposed by the American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) in forecasting the mortality in patients ten years after ACS.

**Case studies and methods:** It is a retrospective cohort study which includes patients in the age of  $\geq 18$  years old, with ACS, who were admitted to the Coronary Care Unit (CCU) of the Hospital das Clínicas of Botucatu Medical School – UNESP, in the period from January/2005 to December/2006, and that presented the exams for the calculation of the cardiovascular risk scores. Patients which their final outcome in ten years weren't obtained or those who weren't accepted in the study were eliminated. The FRS and ACC/AHA risk score were calculated and the mortality was evaluated ten years after ACS.

**Results:** Four hundred and fifty-one patients with ACS admitted to the Coronary Care Unit were evaluated. One hundred and twenty-two were eliminated from those patients because the 10-year mortality after CCU admission wasn't obtained. Hence, 329 patients in the average age of  $62,9 \pm 13,0$  years old were studied. Among those patients, 58,4% were men and 44,4% died in the period of 10 years after admission. Sixty-three per cent of those patients showed ACS without ST-segment elevation while thirty-seven per cent showed MI with ST-segment elevation. When we compared those two ACS groups, the mortality was similar ( $p=0,97$ ). The average of the FRS was 16 (14-18) %, and the average of the ACC/AHA risk score was 18,5 (9,1-31,6). The patients who progressed to death were older, and showed higher values of creatinine, urea and potassium, and lower values of the total cholesterol in the CCU admission. Furthermore, it's interesting to note that the patients who progressed to death showed higher values of scores. However, when we classify the patients in high cardiovascular risk, only the ACC/AHA risk score was associated to the mortality. The area under the curve (AUC) from the association of FRS and the 10-year mortality is 0,6307, with IC95%: 0,5708-0,6905, and the value of  $p < 0,001$ . The FRS cut-off point associated to higher mortality is  $> 14,3\%$  with sensibility of 74,66%, specificity of 42,62 %, positive predictive value of 50,93 % and negative predictive value of 67,83 %. In relation to the ACC/AHA risk score is 0,7015, with IC95% 0,6455-0,7576 and value of  $p < 0,001$ . The score cut-off point which is associated to higher mortality is  $> 23,56\%$ , with sensibility of 50,00%, specificity of 71,04%, positive predictive value of 57,94% and negative predictive value of 64,04%. In the logistic regression analysis both the FRS (OR: 1,127; IC95%: 1,056-1,204;  $p < 0,001$ ) and the ACC/AHA risk score (OR: 1,043; IC95%: 1,025-1,060;  $p < 0,001$ ) were associated to the mortality in 10 years in patients with ACS, after being adjusted by the creatinine and potassium.

**Conclusion:** Both the FRS and the ACC/AHA risk score were associated to the 10-year mortality. However, the ACC/AHA risk score showed higher AUC and only the patients who were classified in high risk by that score were associated to the 10-year mortality. In addition, when the scores cut-off points for our population, the one who showed coronary occurrences, were compared, the FRS showed better sensibility while the ACC/AHA risk score showed better specificity in the mortality prediction. Hence, we suggested that they can be applied concurrently for the mortality prediction in patients with previous ACS.

# Introdução

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCVs) são as principais causas de morte no mundo (WHO, 2014). Apesar desses números estarem diminuindo, aproximadamente 15,5 milhões de norte-americanos apresentam doença arterial coronariana crônica ocorrendo mais de 780 mil casos de síndromes coronarianas agudas (SCAs) por ano nos Estados Unidos (Roffi, et. al, 2015).

No Brasil, em 2007, as DCVs representaram a terceira causa de internações pelo Sistema Único de Saúde, com mais de um milhão de hospitalizações (Bocchi, et.al, 2009), representando aproximadamente 30% dos óbitos (Pereira, et al, 2009).

Em 2010, uma em cada quatro mortes nos Estados Unidos foi atribuída a doença cardíaca isquêmica ou acidente vascular cerebral, quando comparado com uma em cada cinco em 1990 (Logano, et.al., 2010). Na Europa, a doença coronária foi responsável por mais da metade de mortes em mulheres e 42% em homens (Nichols, et.al, 2013)

A principal causa de doença arterial coronariana (DAC) é a aterosclerose. O primeiro passo para o desenvolvimento da placa de aterosclerose é a presença de fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e dislipidemia, que levam à agressão, inflamação e disfunção endotelial. Essas alterações favorecem tanto a formação do núcleo lipídico quanto da capa fibrosa da placa (Libby P, 2013).

As placas podem ser divididas em vulneráveis e estáveis, porém diversos fatores estão associados a vulnerabilidade da placa, entre eles fatores extrínsecos como alterações hemodinâmicas e de hemostasia e intrínsecos como capa fibrosa fina, grande número de macrófagos, núcleo de gordura volumoso (>50%) e remodelação excêntrica da placa (Libby P, 2013).

A placa vulnerável é a mais suscetível a ruptura e a consequente formação de trombo que obstrui agudamente o fluxo coronariano, levando às SCAs. Aproximadamente 85% das SCAs ocorrem pela ruptura de placa vulnerável e apenas 15% devido a erosões da placa estável. Por outro lado, a angina estável é decorrente das placas estáveis, que crescem em direção à luz do vaso, causando obstrução mecânica ao fluxo sanguíneo. Normalmente estas placas apresentam capa fibrosa grossa, e conteúdo lipídico menor quando comparadas às placas vulneráveis (Libby P, 2013).

Logo, as principais manifestações clínicas secundárias às DACs são as insuficiências coronarianas crônicas como a cardiopatia isquêmica e a angina estável; e as SCA como angina instável (AI), IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, IAM com supra desnivelamento do segmento ST e consequentemente morte súbita. (Degezell, et.al, 2015) (Roffi, et. al, 2015).

A incidência de IAM com supra de ST tem diminuído, enquanto a de AI/IAM sem supra vem aumentando discretamente. Esta redução parece estar associada com a melhora das estratégias terapêuticas e maior conscientização dos pacientes em relação aos fatores de risco cardiovascular. Por outro lado, o envelhecimento da população, e consequentemente o aumento das comorbidades estão associados ao aumento dos casos de AI/IAM sem supra (McManus, et al, 2011).

Em relação a mortalidade da SCA, os pacientes com IAM sem supra do ST parecem ter menor mortalidade a curto prazo em comparação com os indivíduos com IAM com supra do ST. No entanto, a longo prazo não há diferença na mortalidade entre pacientes que apresentaram SCAs com e sem supra de ST. Essas diferenças também podem ser explicadas pela maior frequência de comorbidades, incluindo a idade mais avançada dos pacientes com SCA sem supra de ST (Savonitto, et al, 1999; Terkelsen, et al, 2005; McManus, et al, 2011).

*A mortalidade precoce no IAM com supra de ST está associada predominantemente ao aumento das taxas de arritmia, enquanto que, em longo prazo, a mortalidade está associada principalmente à insuficiência cardíaca (Piegas, et. al, 2015). Tanto as complicações crônicas quanto a presença de comorbidades estão associadas com a redução da qualidade de vida dos pacientes após SCAs (Theroux e Fuster, 1998).*

*Neste contexto, a identificação de pacientes de risco para o desenvolvimento de DAC é fundamental. A estratégia de triagem em indivíduos assintomáticos objetiva o tratamento mais agressivo e a consequente redução de eventos isquêmicos e da mortalidade cardiovascular (Degrell, et.al., 2015).*

Diversas ferramentas têm sido avaliadas para a identificação de risco cardiovascular, e dentre elas destaca-se o escore de risco de Framingham (Dawber, 1951; Sprengers, et. al, 2009; Ridker, et. al, 2007; Conroy, et. al, 2003).

O escore de risco de Framingham foi o resultado do *Framingham Heart Study*, um dos primeiros estudos epidemiológicos relacionados às DCVs. Este estudo investigou durante 50 anos, aproximadamente 5.300 indivíduos com idade entre 30 e 74 anos, de diferentes raças, residentes na cidade de Framingham (Anderson, 1991). O estudo identificou diversos fatores de risco para DCV entre eles, a hipertensão arterial, o tabagismo e a dislipidemia (Dawber, 1980). Este escore é a pontuação que tem sido melhor validada para identificação de DAC em diferentes populações (D'Agostino, et.al, 2001; Bastuji-Garin, et.al, 2002; Brindle, et.al 2003; Liu J, et.al, 2004).

A partir do escore de Framingham, inúmeros escores de risco foram desenvolvidos, apresentando variações metodológicas importantes, assim como resultados sobrepostos (Sprengers, et. al, 2009; Ridker, et. al, 2007; Conroy, et. al, 2003).

Na década de 90, o cálculo de fatores de risco passou por diversas melhorias, incluindo HDL colesterol e um sistema de pontuação para o cálculo de risco em pacientes individuais (Bitton, et.al, 2010). A classificação de risco cardiovascular estimada para cada paciente costuma ser classificada em quatro níveis segundo o risco total, ou absoluto, para eventos cardiovasculares podendo ser baixo, moderado, alto e muito alto (Petterle e Polanczyk, 2011).

As Diretrizes de prevenção cardiovascular de Sociedades Internacionais não são uniformes na indicação do modelo mais adequado, porém é preconizada a avaliação do risco do indivíduo para prevenção de doenças coronarianas (Bitton, et.al, 2010; Dawber, 1980).

Em 2013 foi publicado, o guideline do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA) sobre dislipidemia. Esse consenso apresenta um novo escore de risco para doença coronariana, acidente vascular cerebral e morte em 10 anos. Esse novo escore foi baseado tanto no risco de IAM, quanto de outras doenças cardiovasculares ateroscleróticas como acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial obliterante periférica (DAOP) (Stone, et.al, 2014). As razões para incluir outras doenças ateroscleróticas nos instrumentos de predição de risco incluem não apenas o fato da aterosclerose ser uma doença sistêmica, mas também pela o ônus social e econômico destas doenças (Lackland, et.al, 2012). Segundo este consenso, pacientes com risco cardiovascular em 10 anos maior ou igual a 7,5% devem ser tratados com altas doses de estatinas. O intuito deste guideline é reduzir o risco de eventos cardiovasculares com o tratamento agressivo dos fatores de risco.

Outra característica importante é que o ER ACC/AHA parece superestimar o risco de DCV. Segundo Ridker e Cook (2013), o escore quando aplicado em pacientes de três estudos de coorte de prevenção primária para DCV, o *Women's Health Study*, *Physicians' Health Study* e *Women's Health Initiative Observational Study*, superestimou o risco de 75% a 150%, praticamente dobrando o risco observado.

Em relação aos fatores de risco presentes nesses escores, é interessante que os mesmos possam ser modificados com a mudança de estilo de vida e com o tratamento agressivo, embora alguns fatores de riscos importantes, como idade, gênero e etnia não são modificáveis. Por exemplo, o ER ACC/AHA quando aplicado em homens afro-americanos com idade superior a 50 anos sem outros fatores de risco, os mesmos já apresentam 4% de risco de DCV (Wong, et.al, 2013). Segundo Ioannidis (2013), é

preciso realizar mais estudos, em diferentes grupos étnicos, para que se possa fundamentar a relevância desse escore de risco proposto no pelo consenso de dislipidemia de 2013. É importante salientarmos que os escores de risco foram validados para populações distintas e existem muitas controvérsias sobre quais variáveis são as mais importantes.

No entanto, até o momento, os escores de risco cardiovascular foram desenvolvidos e validados quase que exclusivamente nos países desenvolvidos e em sua maioria aplicados em populações aparentemente sem DCV, portanto, as suas conclusões dizem respeito à prevenção primária, não se aplicando a pacientes com doença coronariana diagnosticada.

Os escores GRACE (Granger, et.al, 2003) PURSUIT (Boersma, et.al, 2000) e TIMI (Antman, et.al, 2000), são instrumentos de estratificação de risco desenvolvidos exclusivamente para pacientes após SCA. No entanto, esses escores avaliam a mortalidade desta população no contexto intrahospitalar ou no máximo seis meses após o evento coronariano agudo. Logo, instrumentos que avaliam a mortalidade a longo prazo, como o ER de Framingham e o ER ACC/AHA, ainda não foram validados para pacientes com evento coronariano prévio.

Acreditamos que a identificação de risco mesmo em pacientes com SCA prévia, o acompanhamento mais próximo, e o tratamento ainda mais agressivo, poderia reduzir a morbimortalidade desses pacientes.



**Objetivo**

O objetivo do estudo é avaliar a performance do escore de risco de Framingham (ERF) e do escore proposto pela *American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA)* em prever a mortalidade em pacientes dez anos após SCA.

## **Casuística e Métodos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição sob o protocolo (61090116.1.0000.5411). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado nos casos em que o óbito foi identificado nos registros médicos ou administrativos do hospital. Nos casos em que a informação não estava disponível, foi realizado contato telefônico com o paciente ou familiares e o TCLE foi obtido.

O presente trabalho é um estudo de coorte retrospectivo observacional que incluiu pacientes com idade  $\geq 18$  anos, com síndrome coronariana aguda (SCA), que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Coronariana (UTI) do Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP, no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2006, e que apresentavam os exames para o cálculo dos escores de risco cardiovascular. Foram excluídos os pacientes cujo desfecho final em dez anos não foi obtido ou aqueles que não aceitaram participar do estudo.

Os dados clínicos, demográficos e exames laboratoriais foram coletados na admissão da Unidade Coronariana. A pressão arterial sistólica, glicemia, perfil lipídico (CT e HDL), utilizados foram referentes à primeira medição realizada no momento da admissão do paciente na UTI coronariana.

Os escores de risco de Framingham (ERF) e o escore proposto pela American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) foram calculados e a mortalidade total após 10 anos da SCA foi registrada.

Em relação às síndromes coronarianas agudas, elas foram divididas em IAM com supradesnivelamento do segmento ST, SCA sem supra desnivelamento do segmento ST (IAM sem supra ST e angina instável).

O diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST foi estabelecido pela história de dor precordial com presença de supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos 2 derivações contíguas  $\geq 2$  mm em homens e 1,5 mm em mulheres de  $v2-v3$  ou  $\geq 1$  mm em duas outras derivações contíguas. As SCAs sem supradesnivelamento do segmento ST foram definidas como presença de dor torácica isquêmica com, pelo menos, uma das seguintes características: em repouso ou esforços mínimos, prolongada ( $>5$  min); de início recente; ou de caráter progressivo (acelerada), associada a ausência de supradesnivelamento no eletrocardiograma, com ou sem aumento de troponina. (D'Gara, et.al., 2013).

A presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida pela presença de diagnóstico prévio ou uso crônico de medicações para controle pressórico. A presença de diabetes mellitus (DM) também foi caracterizada pela presença de diagnóstico prévio ou uso crônico de medicação para o controle glicêmico. O tabagismo foi definido com uso atual de tabaco.

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos a fórmula de Fisher e Belle, com as seguintes variáveis: mortalidade de 18%, intervalo de confiança 95% e erro amostral de 5%. O resultado mínimo foi de 227 pacientes.

## **Avaliação Laboratorial**

Para a dosagem de sódio, potássio, uréia, creatinina, colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL), creatina fosfoquinase (CPK), e a creatina fosfoquinase-MB (CKMB) foi utilizado o método de química seca (Ortho-Clinical Diagnostics VITROS 950®, Johnson & Johnson). A CPK e CKMB foram dosadas a cada 6 horas após a admissão e o maior valor foi registrado.

## **Escore de Risco de Framingham (ERF)**

Para o cálculo do escore de risco de Framingham foram utilizados os seguintes parâmetros: gênero, idade, colesterol total (CT), HDL-colesterol e PAS e tabagismo. Os pacientes eram considerados de alto risco cardiovascular quando apresentavam risco de morte maior que 20%. Para realização do cálculo de risco, os pacientes com menos de 20 anos ou mais de 80 eram classificados na menor e maior categoria de idade respectivamente (ATP III, 2002).

## **Escore de risco proposto pela *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA)**

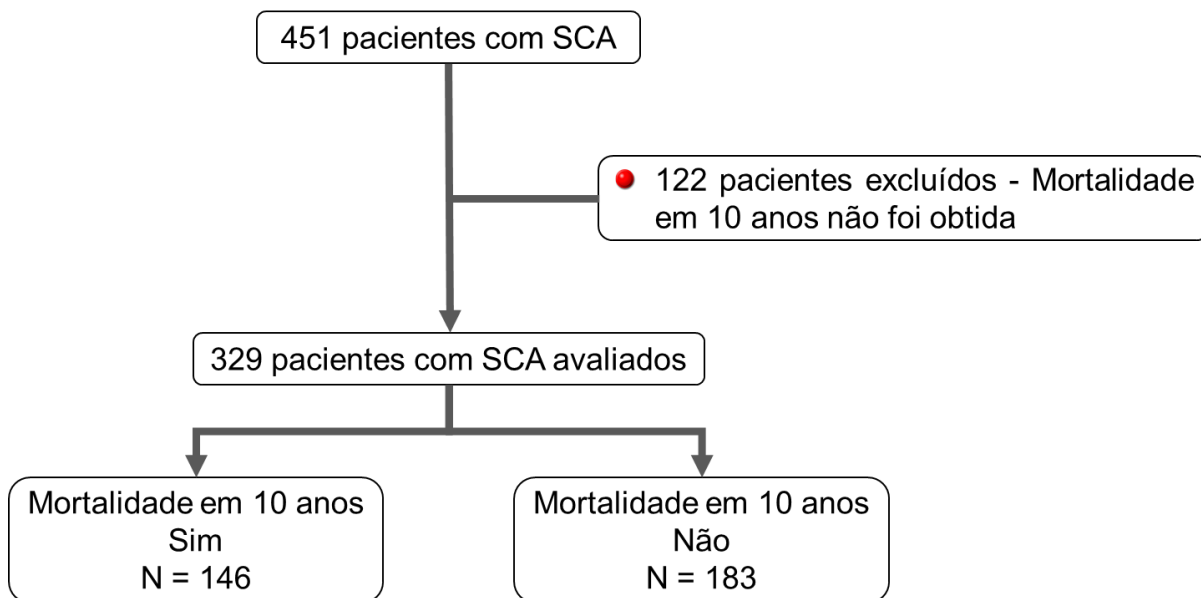
Para o cálculo do escore de risco proposto pela ACC/AHA foram utilizados os seguintes parâmetros: sexo, idade, raça (negro ou branco), colesterol total, HDL-colesterol, PAS, tratamento para hipertensão, diabetes e tabagismo. Os pacientes eram considerados de alto risco para doença cardiovascular aterosclerótica quando apresentavam porcentagem maior ou igual a 7,5%. Para realização do cálculo de risco, os pacientes com menos de 40 anos ou mais de 80 eram classificados na menor e maior categoria de idade respectivamente (Stone, et.al, 2014).

## **Análise Estatística**

Os dados foram apresentados em média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75%. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de  $\chi^2$  ou de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student quando apresentaram distribuição paramétrica e pelo teste de Mann-Whitney quando apresentaram distribuição não paramétrica. Para avaliação da performance dos escores em relação à mortalidade foi utilizada a curva ROC. Também utilizamos a análise de regressão logística uni e multivariada, ajustada pelas variáveis que foram diferentes na análise univariada, com exceção para variáveis que já eram contempladas nos escores e aquelas com multicolinearidade (urcia). O nível de significância adotado foi de 5%.

## **Resultados**

Foram avaliados 451 pacientes com SCA internados na UTI coronariana. Destes 122 foram excluídos pois a mortalidade 10 anos após a internação na UTI não foi obtida. (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma dos pacientes com síndrome coronariana aguda

Logo, 329 pacientes com idade média de  $62,9 \pm 13,0$  anos foram estudados. Dentre esses pacientes, 58,4% eram homens e 44,4% morreram no período de 10 anos após a internação. Destes 63% apresentaram SCA sem supradesnivelamento do segmento ST enquanto 37% apresentaram IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Quando comparamos esses dois grupos de SCA, a mortalidade foi semelhante ( $p=0,97$ ).

A mediana do ERF foi de 16 (14-18)%, sendo que 17% dos pacientes foram classificados como apresentando alto risco cardiovascular segundo esse escore. Em relação ao ER ACC/AHA, a mediana foi 18,5 (9,1-31,6)%, sendo que 79% dos pacientes foram classificados como apresentando alto risco cardiovascular segundo este escore.

Os dados demográficos e clínicos e laboratoriais dos pacientes avaliados e sua relação com a mortalidade em 10 anos estão apresentados na tabela 1. Os pacientes que evoluíram ao óbito eram mais velhos, e apresentavam maiores valores de

creatinina, uréia e potássio, e menores valores de colesterol total na admissão da UTI coronariana.

**Tabela 1.** Dados demográficos, clínicos e laboratoriais de 329 pacientes com síndrome coronariana aguda.

Variáveis	Óbito em 10 anos		Valor de p
	Não (n=183)	Sim (n=146)	
Idade, anos	57,9 ± 11,4	69,2 ± 12,1	< 0,001
Sexo masculino, n° (%)	108 (59,0)	84 (57,5)	0,87
HAS, n° (%)	138 (75,4)	116 (79,5)	0,46
DM, n° (%)	64 (35,0)	56 (38,4)	0,60
Tabagismo, n° (%)	73 (39,9)	63 (43,2)	0,63
PAS, mmHg	130 (120-150)	130 (115-150)	0,99
CT, mg/dL	181 (154-218)	169 (143-208)	<b>0,04</b>
HDL, mg/dL	36 (30-46)	36 (30-47)	0,96
CPK, U/L	207 (93-1075)	222 (87-984)	0,72
CKMB, U/L	23 (11-135)	36 (14-115)	0,14
Creatinina, mg/dL	0,9 (0,8-1,11)	1,2 (0,9-1,5)	< 0,001
Ureia, mg/dL	34,0 (26,5-41,8)	43,0 (34,0-55,0)	< 0,001
Sódio, mmol/L	138 (137-141)	139 (136-141)	0,93
Potássio, mmol/L	4,1 (3,8-4,5)	4,3 (3,9-4,7)	<b>0,02</b>

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total; HDL: HDL-colesterol; CPK: creatina fosfoquinase; CKMB: creatina fosfoquinase-MB. Dados expressos média, desvio padrão e em porcentagem e mediana (percentis 25 e 75%).

Além disso, é interessante observarmos que os pacientes que evoluíram ao óbito apresentaram maiores valores dos escores, tanto do ERF quanto do ER ACC/AHA. No entanto, quando classificamos os pacientes em alto risco cardiovascular, apenas o ER ACC/AHA foi associado com a mortalidade. (Tabela 2)

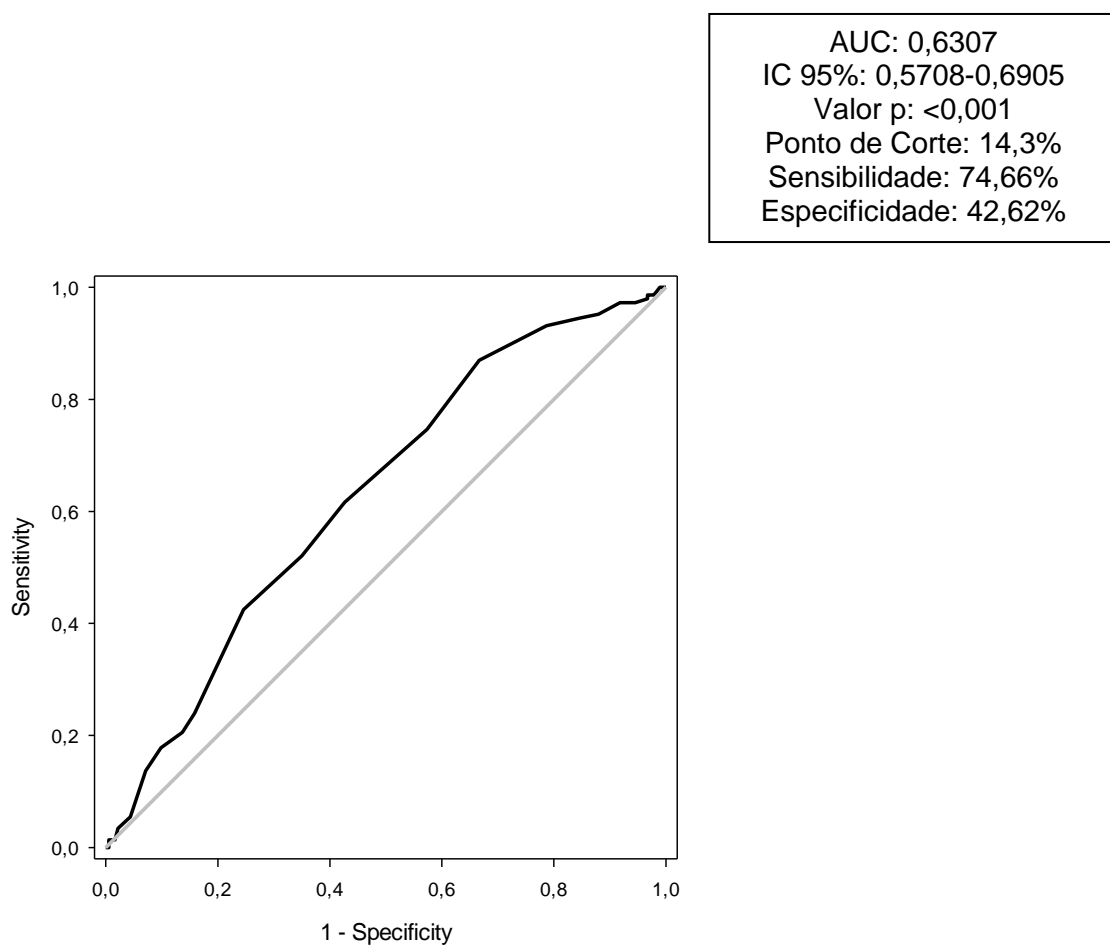


**Tabela 2.** Escores de risco cardiovascular de 329 pacientes com síndrome coronariana aguda.

Variáveis	Óbito em 10 anos		Valor de p
	Não (n=183)	Sim (146)	
ERF, %	15 (13-17)	17 (14-18)	< 0,001
ERF > 20%, n (%)	26 (14,2)	30 (20,5)	0,17
ER ACC/AHA, %	14,1 (6,2-26,1)	23,7 (15,0-40,1)	< 0,001
ER ACC/AHA ≥ 7,5%, n (%)	125 (68,3)	136 (93,2)	< 0,001

ERF: escore de risco de Framingham; ER AHA: escore de risco proposto pela ACC/AHA. Dados expressos em porcentagem e mediana (percentis 25 e 75%).

Na figura 2 está representada a curva ROC da associação do ERF com a mortalidade em 10 anos em paciente que apresentaram SCA. A área sob a curva (AUC) foi 0,6307, com IC95% 0,5708-0,6905 e valor de p <0,001. O ponto de corte do escore que está associado com maior mortalidade é maior que 14,3%.



**Figura 2.** Curva ROC da associação do escore de risco de Framingham com a mortalidade 10 anos após a síndrome coronariana aguda.

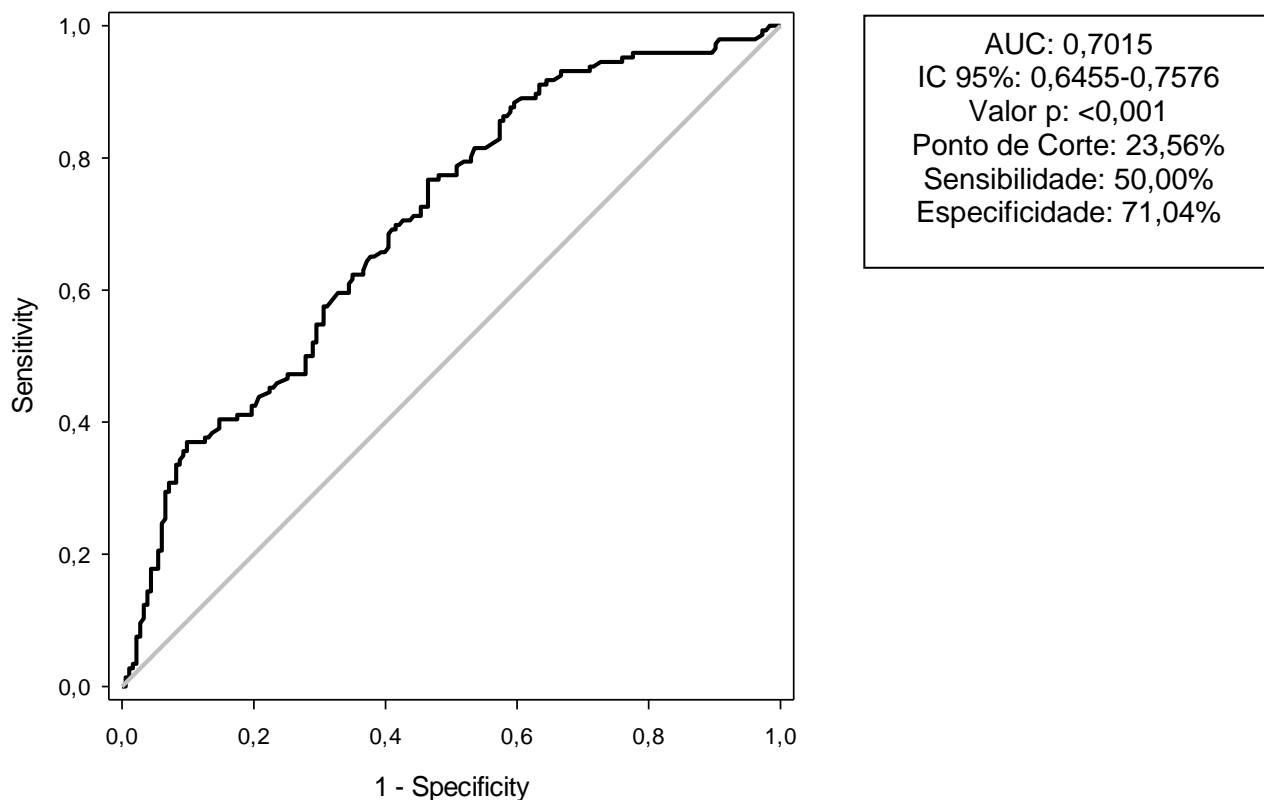
Na Tabela 3 está apresentada a tabela 2x2 da mortalidade em 10 anos em relação ao ponto de corte obtido na curva ROC. Com base nesses dados foi obtida a performance da ERF. Com o ponto de corte de 14,3% a sensibilidade foi de 74,66%, a especificidade de 42,62%, o valor preditivo positivo de 50,93 % e o valor preditivo negativo de 67,83 %.

**Tabela 3.** Tabela 2x2 da associação do óbito com o ponto de corte do escore de risco de Framingham.

	Óbito em 10 anos		
	Sim	Não	Valor total
ERF > 14,3	109	105	214
ERF ≤ 14,3	37	78	115
Valor total	146	183	329

ERF: escore de risco de Framingham

Na figura 3 está representada a curva ROC da associação do ER ACC/AHA com a mortalidade em 10 anos em paciente que apresentaram SCA. A área sob a curva (AUC) foi 0,7015, com IC95% 0,6455-0,7576 e valor de  $p < 0,001$ . O ponto de corte do escore que está associado com maior mortalidade é maior que 23,56%.



**Figura 3.** Curva ROC da associação do escore de risco proposto pela ACC/AHA com a mortalidade 10 anos após a síndrome coronariana aguda (SCA).

coronariana aguda.

Na Tabela 4 está apresentada a tabela 2x2 da mortalidade em 10 anos em relação ao ponto de corte obtido na curva ROC. Com base nesses dados foi obtida a performance do ER proposto pela ACC/AHA. Com o ponto de corte de 23,56% a sensibilidade foi de 50,00%, a especificidade de 71,04%, o valor preditivo positivo de 57,94% e o valor preditivo negativo de 64,04%.

**Tabela 4.** Tabela 2x2 da associação do óbito com o ponto de corte do escore de risco proposto pela ACC/AHA.

	Óbito em 10 anos		Valor total
	Sim	Não	
ER ACC/AHA > 23,56	73	53	126
ER ACC/AHA ≤ 23,56	73	130	203
Valor total	146	183	329

ER AHA: escore de risco proposto pela American Heart Association

Na Tabela 5 estão apresentadas as regressões logísticas uni e multivariadas da associação entre os escores e a mortalidade geral em 10 anos. Tanto o ERF (OR: 1,127; IC95%: 1,056-1,204;  $p < 0,001$ ) quanto o ER ACC/AHA (OR: 1,043; IC95%: 1,025-1,060;  $p < 0,001$ ) foram associados com a mortalidade em 10 anos em pacientes com SCA, mesmo após serem ajustados pela creatinina e potássio.

**Tabela 5.** Regressão logística uni e multivariada para associação dos escores de risco com a mortalidade em 10 anos

	OR	IC 95%	Valor de p
ERF	1,115	1,052-1,181	< 0,001
ERF*	1,127	1,056-1,204	< 0,001
ERF ACC/AHA	1,047	1,030-1,064	< 0,001
ERF ACC/AHA*	1,043	1,025-1,060	< 0,001

\* Ajustado pela creatinina e potássio; ERF: escore de risco de Framingham e ER ACC/AHA: escore de risco proposto pela American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA)

**Discussão**

No presente estudo, foi avaliada a performance do escore de risco de Framingham e do escore proposto pela ACC/AHA em prever a mortalidade em pacientes dez anos após SCA. Apesar de apresentarem AUC inferior a 0,8, tanto o ERF quanto o ER ACC/AHA foram associados com a mortalidade em 10 anos. No entanto, o ER ACC/AHA apresentou maior AUC e apenas os pacientes classificados com alto risco por esse escore estiveram associados com a mortalidade em 10 anos. Além disso, quando comparados os pontos de corte desses escores para essa população, que já apresentou evento coronariano, o ERF apresentou melhor sensibilidade enquanto o ER ACC/AHA apresentou melhor especificidade na predição da mortalidade.

Como já comentado anteriormente a identificação de pacientes de alto risco para novo evento coronariano é fundamental, pois seleciona pacientes que necessitam de monitorização mais frequente e permite a instituição de tratamento mais agressivo. Recentemente foi mostrado que o tratamento mais agressivo, mesmo para prevenção secundária parece ser benéfico. O estudo IMPROVE-IT avaliou 18.144 pacientes que estiveram hospitalizados a menos de 10 dias por SCAs. Os pacientes foram divididos em dois grupos: simvastatina 40mg/dia + ezetimibe 10mg/dia (9.067 pacientes) vs simvastatina 40mg/dia + placebo (9.077 pacientes). O desfecho primário foi o combinado de morte por DCV, IAM, angina instável com necessidade de rehospitalização, AVC e revascularização miocárdica. A média de acompanhamento foi de 7 anos. A redução do LDL foi maior no grupo com terapia combinada (53,7 mg/dL vs 69,5 mg/dL) assim como o desfecho primário (32,7% vs 34,7%) (Cannon, et.al., 2015).

Em nosso estudo observa-se, como já esperado, que a idade mais avançada está associada com maior mortalidade em 10 anos. É interessante observarmos que a idade está incluída em grande parte dos escores de risco, inclusive nos escores que avaliamos. Tendo em vista que a DAC é uma doença insidiosa e que o enrijecimento das artérias é proporcional ao envelhecimento orgânico, a idade do indivíduo é uma variável importante na estimativa de risco cardiovascular. (Grundey, 1999). No entanto, a idade por ser um fator de risco não modificável para DAC a contribuição desta variável isolada na calculadora do novo guideline tem sido questionada, por superestimar o risco individual (Wong, et.al, 2013).

Além da idade avançada, maiores valores dos marcadores de função renal e de potássio também estiveram associados com maior mortalidade. No entanto, a ureia, a creatinina e o potássio não são contemplados na maior parte desses escores. Apesar disso diversos estudos mostraram que os fatores de riscos tradicionais para DAC estão relacionados à doença renal crônica (Levey, et.al, 1998; Parfrey, 2000; Coresh, et.al, 1998).

Outros fatores de risco associados à DCV são relacionados à Doença Renal Crônica, e são denominados fatores de risco "não tradicionais". Estes incluem anormalidades hemodinâmicas e metabólicas decorrentes da disfunção renal. A própria toxicidade urêmica, o aumento do estresse oxidativo, a alteração na cascata de coagulação, alterações lipídicas e hipervolemia têm origem na gênese da aterosclerose precoce, ocorrida nos pacientes com doença renal crônica. Assim, à medida que a função renal diminui, a prevalência de fatores de risco "não tradicionais" aumenta (Martim e Franco, 2005).

Além disso, outros estudos também mostraram associação de hipercalcemia com piores desfechos cardiovasculares. (Al-Quthami, et.al, 2012 e Shlomai, et. al. 2016) Shlomai, et al. avaliaram as concentrações de potássio sérico e os desfechos mortalidade precoce e tardia em pacientes com SCA com supra de ST. Os resultados encontrados foram que pacientes com altas concentrações de potássio morreram mais em 30 dias e 1 ano, em comparação com os indivíduos com valores normais de potássio, e a causa da mortalidade estaria relacionada a pré-existência de DM e insuficiência renal.

Outro resultado interessante do nosso estudo foi que os pacientes que morreram, apresentavam valores menores de CT em comparação com os pacientes que sobreviveram. Apesar desse resultado parecer contraditório, acreditamos que os pacientes de maior risco faziam uso de doses maiores de estatina e por isso apresentaram menores valores de CT. Infelizmente, não sabemos quais pacientes já faziam uso de estatina antes da admissão na UTI.

É importante também observarmos que não houve diferença na mortalidade em 10 anos entre os pacientes que apresentaram SCAs com e sem supra de ST. O mesmo ocorrendo em relação aos marcadores de lesão miocárdica CPK e CK-MB. Esse fato está de acordo com estudos que mostram que a longo prazo não há diferença na mortalidade entre pacientes que apresentaram SCAs com e sem supra de ST (Roffi, et.al, 2015).

Apesar de diversos estudos terem avaliado escores prognósticos em pacientes com SCA, esses estudos em sua maioria avaliaram desfechos a curto prazo. Nesse sentido nosso estudo mostra informações importantes relacionadas à associação do ERF e do ER ACC/AHA com a mortalidade a longo prazo em pacientes com SCA. Em relação a esses escores de risco, ambos estiveram associados com a mortalidade em 10 anos. No entanto, apesar da AUC ser inferior a 0,8 em ambos os casos, o ER ACC/AHA apresentou maior AUC que o ERF, sugerindo que nessa população que já apresentou evento coronariano prévio, o ER ACC/AHA apresenta um melhor desempenho. Além disso, quando os pacientes foram classificados como alto risco pelo ERF, não houve associação com a mortalidade. Acreditamos que esse fato possa ter ocorrido por diversos motivos: o ER ACC/AHA superestima o risco cardiovascular na população geral, mas poderia estar mais relacionado com a mortalidade em uma população que já apresentou evento cardiovascular; os fatores de risco são pontuados de modo diferente entre os escores; os pontos de corte dos escores para definição de alto risco cardiovascular são diferentes; os desfechos avaliados na construção dos escores também foram diferentes.

É importante ressaltarmos que o ER ACC/AHA leva em consideração a raça e a presença de DM, o que não ocorre no ERF. Além disso, o ERF estima a probabilidade de ocorrer IAM ou morte por DAC no período de 10 anos na população saudável de 20 a 79 anos de idade. Já o ER ACC/AHA estima o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (morte, AVC fatal e não fatal e IAM fatal e não fatal) em 10 anos e para vida toda, na população saudável de 40 a 79 anos. Todas essas diferenças podem estar relacionadas ao fato do ER ACC/AHA superestimar o risco cardiovascular na população saudável.

No estudo de Karmali, et al (2014), o ER ACC/AHA aplicado em mulheres e homens afro-americanos, brancos hispânicos e não hispânicos, com idade entre 40 e 55 anos, superestimou os riscos de DCVs em 10 anos, o mesmo ocorrendo em indivíduos com idade superior a 60 anos. Além disso, quando o ER ACC/AHA foi aplicado em estudos de coorte de prevenção primária para DCV, o mesmo praticamente dobrou o risco cardiovascular observado. (Ridker e Cook, 2013)

O ERF também parece superestimar o risco cardiovascular em populações de nativos americanos, nipo-americanos, hispânicos (D'Agostino, 2001) europeus (Bastuji-Garin, et.al, 2002; Brindle, et.al, 2003) e chineses (Liu, et.al, 2004).

Magnoni, et al. (2016), compararam os ERF e ER ACC/AHA em população multiétnica. Neste estudo os indivíduos foram divididos em dois grupos: 739 pacientes com IAM com supra de ST e 739 controles. Os autores observaram que segundo o ERF aproximadamente 1/3 dos pacientes com IAM com supra não teriam indicação de terapia com estatina antes do evento coronariano. A aplicação do ER ACC/AHA levou a uma redução significativa desse número, mostrando uma acurácia

melhor nos europeus que nos chineses.

Logo, podemos observar que, dependendo da população estudada, encontramos resultados diferentes relacionados à associação desses escores com desfechos cardiovasculares.

No entanto, em nosso estudo, na análise de regressão logística, mesmo quando os escores foram ajustados pela creatinina e potássio (variáveis que estiveram associadas com a mortalidade na análise univariada) eles continuaram associados com a mortalidade em 10 anos.

De acordo com o ponto de corte estabelecidos para ambos escores, nossos dados sugerem que, para melhorar a performance desses escores, ao invés de serem utilizados de maneira isolada, eles poderiam ser utilizados de modo combinado em pacientes com SCA prévia.

É importante ressaltarmos que nosso estudo foi o primeiro a avaliar e comparar esses escores em uma população que já apresentou eventos coronarianos. Além disso, a aplicação desses escores, mesmo em uma população que é intensamente tratada do ponto de vista de controle de fatores de risco e comorbidades, permite a identificação de pacientes que se beneficiariam de um tratamento ainda mais agressivo. Outro ponto interessante a ser mencionado é que esses escores são rápidos de serem calculados e utilizam exames laboratoriais que são baratos e já fazem parte da rotina de avaliação dos pacientes com SCA.

É importante também lembrarmos que nosso estudo apresenta algumas limitações. É um estudo retrospectivo, que incluiu pacientes de um único centro. Além disso, não temos a informação se no momento da admissão na UTI os pacientes utilizavam ou não estatinas e qual sua dose.

Apesar dessas limitações, nosso estudo sugere tanto o ERF quanto o ER ACC/AHA podem ser utilizados em pacientes com SCA prévia para predição de mortalidade a longo prazo, e que talvez poderíamos ter melhores resultados se fossem aplicados em conjunto.

**Conclusão**



*Em conclusão, apesar de não apresentarem boa performance, tanto o ERF quanto o ER ACC/AHA foram associados com a mortalidade em 10 anos. No entanto, o ER ACC/AHA apresentou maior AUC e apenas os pacientes classificados com alto risco por esse escore estiveram associados com a mortalidade em 10 anos. Além disso, quando comparados os pontos de corte desses escores para nossa população, que já apresentou evento coronariano, o ERF apresentou melhor sensibilidade enquanto o ER ACC/AHA apresentou melhor especificidade na predição da mortalidade. Logo, sugerimos que os mesmos podem ser aplicados em conjunto para a predição de mortalidade nos pacientes com SCA prévia.*

## **Referências**

- Al-Quthami AH, Udelson JE. What is the "goal" serum potassium level in acute myocardial infarction? *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 307 (2):157-64.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *The Journal of the American Medical Association*. 2000; 284 (7): 835 - 42.
- Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D, Castaigne A, Mancía G, de Leeuw PW, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *Journal of Hypertension*. 2002; 20 (10):1973-80.
- Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment. *Progress in Cardiovascular Disease*. 2010; 53(1): 68-78.
- Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2009; 93(1): 1-71
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101(22):2557-67.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *British Medical Journal*; 2003; 327:1- 6.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCass A, White JA, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372:2387-97.
- Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, Young HV, Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998; 9 (12):24-30.
- Cowroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *European Heart Journal*. 2003; 24(11):987-1003.
- D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *The Journal of the American Medical Association*. 2001; 286(2):180-7.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41(3): 279-86.
- DeGrell P, Sorliez E, Feldmana W, Steg PG, Ducrocq G. Screening for coronary artery disease in asymptomatic individuals: Why and how? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015; 108(12):675-82.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(19):2345-53.

Grundy, SM. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *American Journal of Cardiology*. 1999; 83(10):1455-7.

Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106:3143 - 421.

Ioannidis JP. More than a billion people taking statins: potential implications of the new cardiovascular guidelines. *The Journal of the American Medical Association*. 2014;311(5):463-4.

Karmali KN; Goff DC, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic Examination of the 2013 ACC/AHA Pooled Cohort Risk Assessment Toll for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64(10): 960-8.

Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr, Dhamoon MS, Goff DC Jr, Higashida RT, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43(7):1998-2027.

Levey AS, Betz JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998; 32(5):853-906.

Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(21):2004-13.

Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *The Journal of the American Medical Association*. 2004; 291:2591-9.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380(9859):2095-128.

McManus DD, Gore J, Yarzelski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the incidence, Treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*. 2011; 124; 40-47.

Magnoni M, Bertocchi M, Norata GD, Limite LR, Peretto G, Cristell N, et al. Applicability of the 2013 ACC/AHA Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines in the real world: results from a multiethnic case-control study. *Annals of Medicine*. 2016; 48(4):282-92.

Martin LC, Franco da Silva J. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005; 85 (6): 432 -6.

Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart*

Journal. 2013; 34(39):3028-34.

O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013. 127(4):362-425.

Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrology Dialysis Transplant*. 2000; 15(5):58-68.

Pereira, JC; Passos VMA; Barreto SM. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2009; 25(6): 491-498.

Petterle WC, Polanczyk CA. Avaliação crítica dos escores de risco. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul*. 2011; 23: 1-6.

Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivel do segmento ST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015; 105(2):1-105.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2015. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2016; 37, 267-315.

Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *The Lancet*. 2013;382 (9907):1762-5.

Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women. The Reynolds Risk Score. *The Journal of the American Medical Association*. 2007; 297(6):611-9.

Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maffei A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *The Journal of the American Medical Association*. 1999; 281(8):707-13.

Seth B, Williams JS. Recent AHA/ACC cholesterol guidelines: vice or virtue?. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014; 63(5):605-6.

Shlomai G, Berkovitch A, Pinchevski-Kadir S, Bornstein G, Leibowitz A, Goldenberg I, et al. The association between normal-range admission potassium levels in Israeli patients with acute coronary syndrome and early and late outcomes. 2016; 95(23): 3778.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25 Pt B):2889-934.

Sprengers RW, Janssen KJM, Moll FL, Verhaar MC, Graaf YV. Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: Data from the prospective Second Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study. *Journal of vascular surgery*. 2009; 50(6):1369-7.

Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European Heart Journal*. 2005; 26(1):18-26.

Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97(12):1195-206.

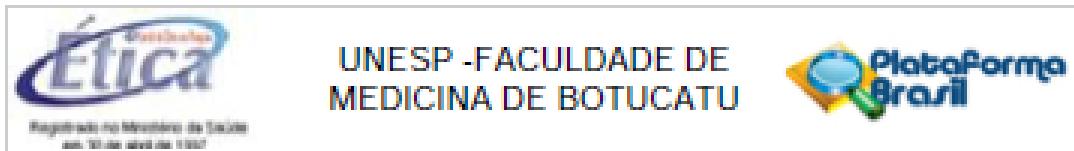
Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a metaanalysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2013; 22(4): 345-58.

World Health Organization. *Global status report on noncommunicable disease 2014*. Geneva. 2014.



## Anexo I

### Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Performance de escores de risco cardiovascular na predição de mortalidade dez anos após síndrome coronariana aguda

**Pesquisador:** Amanda Aparecida Petek

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 61090116.1.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.833.807

##### Apresentação do Projeto:

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo. A mortalidade prematura em adultos e as incapacidades resultantes têm importantes repercussões na qualidade de vida dos acometidos, além do grande impacto no sistema de saúde. Por essa razão a identificação e o tratamento mais agressivo de pacientes com alto risco de desenvolver doença cardiovascular é de fundamental importância, e entre as ferramentas para identificação de risco cardiovascular destacam-se os escores de risco de Framingham e American College of Cardiology e da American Heart Association.

##### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a performance do escore de risco de Framingham e do escore proposto pela American Heart Association em prever a mortalidade em pacientes dez anos após síndrome coronariana aguda.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos -Não os há.

Benefícios- redução dos custos na saúde pública;Medidas preventivas

Endereço: Chacara Butignoli, s/n  
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: cep@up@fmb.unesp.br





UNESP - FACULDADE DE  
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.833.007

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa interesse para Saúde Pública no que tange a morbimortalidade de portadores de doenças cardiovascular.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos obrigatórios foram apresentados. Apresentação do TCLE, de forma simples e objetiva.

**Recomendações:**

Apresentar Relatório Final de Atividades

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 24 de Novembro de 2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 24/11/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_743103.pdf	15/11/2016 20:28:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/11/2016 20:28:28	Amanda Aparecida Petek	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.pdf	17/10/2016 21:21:34	Amanda Aparecida Petek	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	17/10/2016	Amanda Aparecida	Aceito

Endereço: Chacara Butignólli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: csep@up@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE  
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.033.007

Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	14:15:30	Petek	Aceito
Outros	Anuenciainstitucional.pdf	05/10/2016 21:10:37	Amanda Aparecida Petek	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	05/10/2016 21:10:14	Amanda Aparecida Petek	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA.pdf	26/07/2016 17:03:44	Amanda Aparecida Petek	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	26/07/2016 17:02:02	Amanda Aparecida Petek	Aceito

Situação do Parecer:  
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:  
Não

BOTUCATU, 24 de Novembro de 2016

---

Assinado por:  
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA  
(Coordenador)

Endereço: Chacara Butignoli, s/n  
Bairro: Rúbioo Junior CEP: 18.618-970  
UF: SP Município: BOTUCATU  
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capdip@fmb.unesp.br

## Anexo II

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido solicitado por via telefone

#### PERFORMANCE DE ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NA PREDIÇÃO DE MORTALIDADE DEZ ANOS APÓS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Eu Amanda Aparecida Petek, sou aluna de doutorado e estou realizando uma pesquisa para saber se o (a) Sr (a) \_\_\_\_\_ encontra-se bem de saúde, visto que no ano de 2005 esteve internado (a) na Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

O objetivo da pesquisa é avaliar os prejuízos da doença que o (a) Sr (a) teve há dez anos atrás e após a alta hospitalar.

O seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante o anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não divulgar os voluntários.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento da pesquisa, sem prejuízo ao seu cuidado.

Desde já, agradecemos a sua atenção e participação e colocamo-nos a disposição para maiores informações.

Eu Amanda Ap. Petek, realizei a ligação no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e conversei com o (a) Sr (a) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador responsável

**Pesquisadora:** Amanda Aparecida Petek – Rua VX de Novembro, 1008, Jd São Paulo – Birigui. Cep:

16.203-013 – Fone: (14) 98108 -2221 – [petekamanda@gmail.com](mailto:petekamanda@gmail.com)

**Orientador:** Profº Drº Marcos Ferreira Minicucci – Rua Salim Kahil, 470, apto 802. Cep: 18606-802 –

Fone (14) 99137-2574 – [minicucci@fmb.unesp.br](mailto:minicucci@fmb.unesp.br)

## Anexo III

### Escore de Risco de Framingham

HOMENS						MULHERES							
Idade						Pontos	Idade						Pontos
20-34						-9	20-34						-7
35-39						-4	35-39						-3
40-44						0	40-44						0
45-49						3	45-49						3
50-54						6	50-54						6
55-59						8	55-59						8
60-64						10	60-64						10
65-69						11	65-69						12
70-74						12	70-74						14
75-79						13	75-79						16

Colesterol Total, mg/dL	idade					Colesterol Total, mg/dL	idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2

Fumo	idade					Fumo	idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

# Anexo IV

## ESCORE DE RISCO DA American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA)

Omnibus\_Risk\_Estimator [Modo de Compatibilidade] - Excel

ARQUIVO PÁGINA INICIAL INSERIR LAYOUT DA PÁGINA FÓRMULAS DADOS REVISÃO EXIBIÇÃO

Colar Arial 10 Quebrar Texto Automaticamente

Área de Transf... Fonte Alinhamento Número Estilo

	A	B	C	D	E	F	H
1			Enter patient values in this column				
2	Risk Factor	Units	Value	Acceptable range of values	Optimal values		
3	Sex	M (for males) or F (for females)		M or F			
4	Age	years		20-79			
5	Race	AA (for African Americans) or WH (for whites or others)		AA or WH			
6	Total Cholesterol	mg/dL		130-320	170		
7	HDL-Cholesterol	mg/dL		20-100	50		
8	Systolic Blood Pressure	mm Hg		90-200	110		
9	Treatment for High Blood Pressure	Y (for yes) or N (for no)		Y or N	N		
10	Diabetes	Y (for yes) or N (for no)		Y or N	N		
11	Smoker	Y (for yes) or N (for no)		Y or N	N		
12							
13	Your 10-Year ASCVD Risk (%)	This calculator only provides 10-year risk estimates for individuals 40 to 79 years of age. Enter M or F for Gender. Enter WH or AA for race. Enter 130-320 for TC value. Enter 20-100 for HDL value. Enter 90-200 for SBP value. Enter Y or N for treatment for hypertension. Enter Y or N for Diabetes. Enter Y or N for Smoker.					
14	10-Year ASCVD Risk (%) for Someone Your Age with Optimal Risk Factor Levels (shown above in column E)	Enter M or F for Gender. This calculator only provides 10-year risk estimates for individuals 40 to 79 years of age. Enter WH or AA for race.					
15		This calculator only provides lifetime risk estimates for individuals 20 to 59 years of age. Enter M or F for Gender. Enter 130-320 for TC value.					

Omnibus

PRONTO CALCULA

Área de Transf... Fonte Alinhamento Número

C6

	A	B	C	D	E	F	H	I
15	Your Lifetime ASCVD Risk* (%)	This calculator only provides lifetime risk estimates for individuals 20 to 59 years of age. Enter M or F for Gender. Enter 130-320 for TC value. Enter 90-200 for SBP value. Enter Y or N for treatment for hypertension. Enter Y or N for Diabetes. Enter Y or N for Smoker.						
16	Lifetime ASCVD Risk (%) for Someone at Age 50 with Optimal Risk Factor Levels (shown above in column E)	Enter M or F for gender						
17								
18	<p>*This is the lifetime ASCVD risk for an individual at age 50 years with your risk factor levels. In rare cases, 10-year risks may exceed lifetime risks given that the estimates come from different approaches. While 10-year risk estimates are derived from methods and data using continuous variables, the reported estimate of lifetime risk is based on assigning each person into one of 5 mutually exclusive sex-specific groups, as per Lloyd-Jones et al., <i>Circulation</i> 2008; 118(5):781-8. Within each of the 5 groups, each person receives the same lifetime risk estimate. In other words, using this approach, there are only 5 possible lifetime risk estimates reported for men and only 5 possible lifetime risk estimates reported for women. In some cases, the average risk for the group will underestimate the individual's true lifetime risk. This feature of lifetime risk estimation will result in the estimated lifetime risk being less than the estimated 10-year risk. In these cases, the 10-year risk should be the primary focus for the risk discussion and risk reduction efforts. As further data becomes available and incorporated and methods mature, lifetime risk estimates based on continuous variables will be possible.</p>		<p>For patients and the public: *This is the lifetime risk of cardiovascular diseases, including stroke, for an individual at age 50 years with your risk factor levels. In rare cases, 10-year risks may exceed lifetime risks given that the estimates come from different mathematical approaches. If this is the case, the 10-year risk should be the primary focus for your risk discussion with your provider and for your efforts to reduce your risk.</p>					
19								
20								

Omnibus

PRONTO CALCULA