



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

Juan Thomaz Gabriel de Souza Ramos

**Relação do Fragmento C-terminal de Agrina e da
Fragilidade com a Mortalidade Intra-hospitalar de
Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnivelamento do Segmento ST**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Medicina do Curso de Pós-Graduação e “Mestrado Profissional”.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu
2020

Juan Thomaz Gabriel de Souza Ramos

**Relação do Fragmento C-terminal de Agrina e da
Fragilidade com a Mortalidade Intra-hospitalar de
Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnívelamento do Segmento ST**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Medicina do Curso de Pós-Graduação em “Mestrado em Medicina”

Orientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

UNESP-Botucatu
2020

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

Ramos, Juan Thomaz Gabriel de Souza.

Relação do fragmento C-terminal de agrina e da fragilidade com a mortalidade intrahospitalar de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST / Juan Thomaz Gabriel de Souza Ramos. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101002

1. Infarto do miocárdio. 2. Proteína C-Reativa.
3. Hospitais - Mortalidade. 4. Agrina.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio; Proteína C terminal de agrina.; Síndrome de fragilidade.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Relação do Fragmento C-terminal de Agrina e da Fragilidade com a Mortalidade Intra-hospitalar de Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

Aprovação: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci.
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dra. Bertha Furlan Polegato
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dra. Nara Aline Costa
Universidade Federal de Goiás

Epígrafe

“Lembre-se sempre, o seu foco determina a sua realidade”

Qui Gon Jinn

“A verdadeira medida de um homem não se vê na forma como ele se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas em como se mantém em tempos de controvérsia e desafio.”

Martin Luther King Jr.

“Em um lugar escuro nos encontramos, e um pouco mais de conhecimento ilumina o nosso caminho.”

Vamdar Tokare Yoda

Dedicatória

Aos meus pais, **Cleber Humberto**, **Eni**, minha “segunda mãe” **Ângela**, minha avó **Arlete** e familiares, por todos os ensinamentos e bagagem moral que me foram presenteados. Todas as renúncias que fizeram, em nome de minha formação, hoje contemplam nossa vitória.

A minha noiva, **Caroline Souto**, por todo o carinho, afeto e apoio em todas as situações que estive próximo a desistir, pensando não conseguir chegar aqui.

Ao **Rodolfo**, **Chico**, **José**, **Manuela** e **Sophie**, meus companheiros incondicionais, com sua presença constante, e todo o amor oferecido de maneira tão verdadeira e passional.

Agradecimentos

A **Deus** por ter iluminado meu caminho e pela proteção em minha jornada.

Ao Prof. Dr. **Marcos Ferreira Minicucci**, meu orientador, por todo a sua paciência e dedicação ao redigir mais um capítulo de aprendizado e vivência em minha trajetória.

A Dra. **Mariana de Souza Dorna e Maria Regina Moretto**, aos profissionais do Laboratório da Unidade de Pesquisa Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Sala de Emergências Clínicas e Cardiológicas, e da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da FMB, que tanto colaboraram na coleta e análise das amostras ao decorrer do trabalho.

Ao aluno de medicina e iniciação científica **Felipe**, minha grande amiga **Morganna Freitas**, e todos os meus colegas de residência de Clínica Médica Geral, por todo o suporte fornecido durante a coleta de dados.

A **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho**, pela acolhida e confiança a mim prestada para desenvolvimento do trabalho.

Sumário

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Objetivos	10
Pacientes e Métodos	12
Resultados	18
Discussão	27
Conclusões	32
Referências	34

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos, e antropométricos dos 112 pacientes com IAMCSST.....	20
Tabela 2. Dados de escores clínicos de fragilidade dos 112 pacientes IAMCSST.....	21
Tabela 3. Dados laboratoriais dos 112 pacientes com IAMCSST.....	21
Tabela 4. Dados ecocardiográficos aferidos durante a internação dos 112 pacientes com IAMCSST.....	22
Tabela 5. Medicações utilizadas durante a internação dos 112 pacientes com IAMCSST.....	22
Tabela 6. Regressão logística multivariada para predição de mortalidade intra-hospitalar nos 112 pacientes com IAMCSST.....	23
Tabela 7. Relação entre o valores séricos do CAF e os escores clínicos de fragilidade.....	23
Tabela 8. Relação entre o CAF e o tempo de internação total ou em terapia intensiva.....	24
Tabela 9. Correlação entre o CAF e variáveis clínicas de 112 pacientes com IAMCSST.....	26

Lista de figuras

Figura 1. Correlação entre o tempo de internação hospitalar e os valores séricos de CAF. ($r=0,018$; $p=0,847$) 24

Figura 2. Correlação entre o tempo de internação na UCO e os valores séricos de CAF. ($r=-0,08$; $p=0,365$) 25

Lista de Siglas

SCA: Síndrome coronariana aguda.
IAM: Infarto agudo do miocárdio.
IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.
IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.
CFS: Clinical Frailty Scale.
JNM: Junção neuromuscular.
CAF: Fragmento C terminal da agrina.
kDA: Kilodaltons.
SEC: Sala de emergências clínica.
SECOR: Sala de emergências cardiologia.
UCO: Unidade Coronariana.
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
AAS: Ácido acetil salicílico
IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
BRA: bloqueador do receptor da angiotensina
DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DM: Diabetes melito
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
DLP: Dislipidemia
TR: Terapia de Reperusão.
STEMI: Infarto de miocárdio por elevação de segmentos ST
ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia
FE: Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo.
PP: Espessura da parede posterior
AE: Diâmetro do Átrio Direito
SIV: Septo interventricular
VE: Ventrículo esquerdo
UNIPLEX: Unidade de Pesquisa Experimental
FMB: Faculdade de Medicina de Botucatu
HDL: Lipoproteína de alta densidade
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
CKMB: Creatinofosfoquinase MB
CPK: Creatinofosfoquinase;
CT: Colesterol total
TG: Triglicerídeos
SCA: Síndrome Coronariana Aguda
UNIPLEX: Unidade de Pesquisa Experimental

Resumo

Introdução: Com o envelhecimento da população mundial, doenças crônicas, como as doenças coronarianas, vem se tornando mais comuns, assim como a Síndrome de Fragilidade. Esse diagnóstico é subestimado apesar dos escores cada vez mais simplificados para uso na prática clínica. Com o avanço da ciência biomolecular, o papel dos marcadores na fragilidade, como a proteína C terminal de agrina (CAF), ainda parecem incertos. A relação entre as doenças, sua mortalidade, e de possíveis marcadores podem ser de grande valia no manejo destes pacientes.

Objetivo: Avaliar a associação entre o diagnóstico de Síndrome de Fragilidade e o CAF, além da mortalidade intra-hospitalar em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

Métodos: Foi realizado estudo coorte observacional e prospectivo, com análise dos fatores clínicos, aplicação de escores diagnóstico para Síndrome de Fragilidade pelas escalas de FRAIL e o CFS, além da dosagem sérica do CAF e o seguimento de 112 pacientes durante a internação hospitalar, sendo aplicados métodos estatísticos a essas relações.

Resultados: Os pacientes diagnosticados com síndrome de fragilidade pelas escalas avaliadas tiveram relação com a mortalidade hospitalar. A escala de FRAIL é um fator independente para a mortalidade os pacientes avaliados, enquanto o CFS apresentou relação com o tempo de internação em terapia intensiva. A dosagem do CAF não se relacionou com o diagnóstico de fragilidade, porém se correlacionou com escore GRACE de forma positiva, e com o pico da CKMB de forma inversamente proporcional.

Conclusão: O uso dos escores de FRAIL e CFS podem ser utilizados como fator prognóstico de pacientes com IAMCSST, sendo mais bem avaliado pelo FRAIL. O CFS pode servir na avaliação do tempo de internação em unidades coronarianas. O CAF não apresentou valor diagnóstico para fragilidade, porém se correlacionou o tamanho do infarto e o escore de GRACE.

Palavras chave: Infarto do miocárdio; Proteína C termina de agrina; Síndrome de fragilidade.

Abstract

Background: With the increase in age in the world population, chronic diseases such as coronary heart disease have become common, as well as the Frailty Syndrome. This diagnosis is underestimated despite the simplified scores for use in clinical practice. With the advancement of biomolecular science, the role of markers in fragility such as the C-terminal fragment of agrin (CAF), still seems uncertain. The relationship between diseases, their mortality, and possible markers can be of great value in the management of these patients.

Objective: Evaluate the association between the diagnosis of Frailty Syndrome and CAF, in addition to in-hospital mortality and time of hospitalization in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Methods: An observational and prospective cohort study was conducted, with analysis of clinical factors, application of diagnostic scores for Frailty Syndrome using the FRAIL and CFS scales, in addition to the serum CAF measurement and the follow-up of 112 patients during hospitalization, being statistical methods are applied to these relationships.

Results: Patients diagnosed with frailty syndrome by the scales evaluated were related to hospital mortality. The FRAIL scale is an independent factor for mortality in the patients evaluated, while the CFS was related to the total length of stay, and time necessity of intensive care. The CAF dosage was not related to the diagnosis of frailty, but it correlated with the GRACE score positively, and with the CKMB peak in an inversely proportional way.

Conclusion: The use of FRAIL and CFS scores can be used as a prognostic factor in patients with STEMI, being better evaluated by FRAIL. The CFS can be used to assess the length of stay in coronary care units. CAF had no diagnostic value for frailty, but the size of the infarction and the GRACE score were correlated.

Keywords: Acute Myocadiac infarction.; C-terminal fragment of agrin; Frailty syndrome.

Introdução

A partir de 1970 o Brasil teve seu perfil demográfico transformado, passando de uma sociedade majoritariamente rural e tradicional, com famílias numerosas e alto risco de morte na infância, para uma nova estrutura predominantemente urbana e com menos filhos.¹ De uma população majoritariamente jovem em um passado nem tão distante, observa-se, nos dias atuais, contingente cada vez mais significativo de pessoas com 60 anos ou mais.²

Com o aumento na idade média da população, há também o crescimento das doenças crônicas não transmissíveis, que levam a grande impacto socioeconômico em todo o mundo. Essa realidade vem atingindo principalmente as populações de baixa renda, por estarem mais expostas aos fatores de risco com menor acesso aos serviços de saúde³. Nesse contexto, destacam-se as doenças cardiovasculares, que representam atualmente a maior causa de mortalidade na população¹. As doenças isquêmicas cardíacas são hoje a primeira causa de mortalidade geral em todo o mundo.⁴

Dentre as doenças isquêmicas cardíacas destacam-se a angina estável e as síndromes coronarianas agudas (SCA). Essas são divididas, para fins práticos e de estratégia terapêutica, em angina instável, infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) e sem supradesnívelamento do segmento ST (IAMSSST)⁵. De acordo com o último *guideline* da Sociedade Europeia de Cardiologia publicado no ano de 2017, a expressão *infarto agudo do miocárdio* deve ser usada nos casos em que há evidência clínica de isquemia miocárdica associada à comprovação laboratorial (pelo aumento de troponina acima do percentil 99 do valor de referência) de necrose miocárdica. É relatado na literatura redução da mortalidade dos casos de IAMCSST associado às medidas terapêuticas como a terapia de reperfusão por métodos hemodinâmicos e a prevenção secundária com terapia medicamentosa anti-isquêmica e antiplaquetária⁶. Apesar disso, a mortalidade no IAMCSST permanece bastante elevada. Essa mortalidade está associada ao tamanho do infarto e ocorre principalmente por arritmias ou insuficiência cardíaca.⁶ Pacientes com IAMCSST têm alto risco de morte súbita, por arritmias ventriculares malignas, notadamente nos primeiros dois anos pós-evento isquêmico. A frequência de ocorrência chega a 80% no primeiro dia pós IAM, sendo mais 50% na primeira hora.⁶ Além disso, aproximadamente 40% dos infartos são acompanhados de disfunção sistólica, com 25% dos casos apresentando sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.⁶

Outros fatores estão associados ao pior prognóstico. Entre eles, pode-se citar a idade avançada, doença renal crônica, classificação de Killip na admissão e número de coronárias comprometidas.⁴ Além disso, estudos têm mostrado que a fragilidade pode estar associada a desfechos clínicos desfavoráveis nas síndromes coronarianas agudas.⁷

A fragilidade é definida como estado biológico de vulnerabilidade aumentado por estressores internos e ambientais, que são decorrentes da perda das reservas funcionais associadas ao envelhecimento.^{6,8} A fragilidade é uma síndrome clínica com impacto significativo na vida dos pacientes, em suas famílias e no entorno social, além dos profissionais responsáveis pelo cuidado em saúde. Uma vez estabelecido, o quadro de fragilidade por si só se torna preditor de diferentes desfechos adversos em saúde.⁹

Podemos caracterizar a fragilidade principalmente a partir de dois modelos distintos: o modelo de acúmulo de déficits, uma somatória de condições clínicas deficitárias apresentadas denominada *Frailty Index*¹⁰; e o que foi proposto por Fried et al., também chamado de fenótipo da fragilidade, que caracteriza a fragilidade como diminuição de reservas biológicas com um aumento da vulnerabilidade dos indivíduos que leva à redução da capacidade de adaptação homeostática¹¹.

A fragilidade pode ser diagnosticada por meio de diferentes ferramentas de avaliação que foram validadas para a prática clínica. Um deles é o fenótipo da fragilidade, que identifica fragilidade baseado em cinco características físicas: perda de peso, exaustão, baixo gasto de energia diário, velocidade de marcha e força de preensão palmar reduzidas. Indivíduos sem essas características são considerados saudáveis ou hígidos, enquanto aqueles que possuem uma ou duas destas características são “pré-frágeis”, e aquelas com três ou mais, são frágeis.^{11,12}

Outra escala bastante utilizada em pacientes hospitalizados é a *FRAIL*. A escala *FRAIL* engloba a avaliação de fadiga, resistência, deambulação, número de doenças em tratamento ou diagnosticadas, além de perda de peso, para identificar pacientes que possam ser considerados frágeis ou pré-frágeis, correlacionando com a mortalidade em longo prazo.¹⁵

Diversos escores mais simples de fragilidade são também validados e utilizados na prática clínica, como a escala *Clinical Frailty Scale* (CFS), que se

mostrou efetiva para a avaliação da fragilidade, por meio do perfil clínico do paciente, identificado por meio do julgamento médico em associação a perguntas simples relacionadas a capacidade de trabalhar, de caminhar, de referir seus sintomas, e na necessidade de ajuda para realizar atividades fora de sua casa ou cuidado pessoal. Quando comparada a outros instrumentos de avaliação já disponíveis e validados, essa ferramenta apresenta boa capacidade de relacionar o quadro com a mortalidade e a necessidade de institucionalização prolongada¹³.

São poucos os estudos na literatura que avaliaram a fragilidade em pacientes com síndromes coronarianas agudas. No entanto, estima-se prevalência de fragilidade de 31,5% e de pré-fragilidade de 35,4% nesses pacientes.⁷ É interessante observar que pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e fragilidade, em sua maioria, não recebem o tratamento medicamentoso otimizado e são menos submetidos à estratificação e ao tratamento invasivo pela cineangiocoronariografia.¹⁶ Além disso, assim como ocorre com outras doenças crônicas, a fragilidade na SCA está associada a maior risco de mortalidade¹⁶

Alguns estudos têm mostrado associação entre biomarcadores que indicam a presença de fragilidade, com a qualidade de vida e a mortalidade. A fragilidade decorre de vários processos celulares, como alterações de funções mitocondriais, defeitos na síntese e metabolismo das proteínas, alterações na apoptose e autofagia.¹⁰ Estes processos podem ser aferidos por meio de biomarcadores, como o fragmento C-terminal da agrina (CAF).¹⁰

O CAF recentemente surgiu como potencial marcador para a perda de massa e função muscular esquelética.¹⁷ É um peptídeo glicano derivado de neurônios motores envolvidos na ativação e estabilização da junção neuromuscular (JNM). É degradado na JNM pela neutropsina que produz o fragmento C-terminal, uma molécula com cerca de 22kDa que é liberada na circulação.¹⁷ Em estudos experimentais com ratos, o aumento excessivo da CAF leva à ruptura da JNM, desinervação das fibras musculares e ao desenvolvimento precoce de sarcopenia¹⁸. O aumento sérico das concentrações de CAF estão sendo associados à sarcopenia na comunidade idosa, principalmente em pacientes com fratura de quadril.¹⁸ Por outro lado, a determinação sérica de CAF mostrou boa sensibilidade, mas baixa especificidade, para detecção de perda muscular em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. O CAF sérico foi recentemente proposto como biomarcador de perda muscular após acidente vascular cerebral agudo.¹⁷

Apesar da importância dos biomarcadores séricos, relacionados a fragilidade, a associação destes com a mortalidade em pacientes com SCA ainda não foi avaliada. Formulamos a hipótese de que o aumento dos valores séricos do CAF está associado à fragilidade e que estes estão associados ao aumento da mortalidade em pacientes com IAMCSST.

Objetivos

Logo, o objetivo deste estudo é avaliar a associação da fragilidade e dos valores séricos do CAF com o tempo de internação e a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IAMCSST.

Avaliar qual escala de fragilidade entre a CFS e a escala FRAIL está associada com o tempo de internação e a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IAMCSST.

Pacientes e Métodos

Desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo e observacional que incluiu os pacientes admitidos com diagnóstico de IAMCSST na Sala de Emergências (SEC), Unidade de Emergência Cardiológica (SECOR) e Unidade de Terapia Intensiva Coronariana (UCO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram incluídos pacientes com o diagnóstico de infarto com supra do segmento ST, maiores de 18 anos, durante período de setembro de 2018 a junho de 2020. Foram excluídos do trabalho aqueles pacientes com menos de 18 anos, ou com um tempo de admissão hospitalar superior a 48 horas desde o início da dor torácica.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética: 01688818.3.0000.5411) e os pacientes foram incluídos no estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a fórmula de *Fisher e Belle*, com as seguintes variáveis: mortalidade intra-hospitalar de 7%,⁶ com intervalo de confiança de 95% e erro amostral de 5%. O resultado é a inclusão de no mínimo 100 pacientes.

Os dados demográficos, clínicos e exames laboratoriais foram coletados na admissão do paciente. Durante a internação também foi realizada rotina ecocardiograma e cineangiocoronariografia. Nas primeiras 48 horas de internação foi coletado sangue para dosagem do CAF, e realizada a avaliação da fragilidade por meio de 2 escores validados para o diagnóstico de fragilidade: *Clinical Frailty Scale* (CFS) e a escala FRAIL. Os pacientes foram acompanhados durante a internação, registradas as medicações prescritas na alta, além da mortalidade intra-hospitalar.

A dosagem do CAF foi realizada pela técnica de ELISA no laboratório de Remodelação Cardíaca e Nutrição na Unidade de Pesquisa Experimental da FMB (UNIPLEX).

Diagnóstico de Pré-fragilidade e Fragilidade:

O diagnóstico de pré-fragilidade e fragilidade foi realizado por meio de aplicação de dois instrumentos de avaliação já validados: a escala de FRAIL e CFS.

A avaliação por meio da escala FRAIL foi realizada baseada no relato do paciente ou acompanhante quanto ao estado funcional do indivíduo:

1. Você se sente fadigado?
2. Consegue subir um lance de escadas?
3. Consegue caminhar um quarteirão sem parar?
4. Faz seguimento ou tratamento de mais de 5 doenças?
5. Nos últimos 6 meses você perdeu 5% ou mais do seu peso corporal, de forma não intencional?

Foram considerados hígidos aqueles que não pontuaram na escala; pré-frágeis os pacientes que atingiram 1-2 pontos; e frágeis aqueles que atingiram de 3 a 5 pontos na avaliação.¹³

A escala *Clinical Frailty Scale* é mensurada de acordo com o status clínico do paciente, considerado o relato antes da hospitalização. A avaliação é determinada por meio do contexto clínico, de acordo com os seguintes dados:

1. Atlético: robusto, ativo, enérgico, motivado. Esse grupo de pacientes comumente realiza atividades físicas de forma regular, e se encontram no grupo mais ativo da sua faixa etária;
2. Bem: não possui doença ativa, mas é menos saudável que as pessoas da categoria 1;
3. Bem, com as comorbidades tratadas: os sintomas da doença estão em controlados, comparados com o paciente do grupo 4;
4. Aparentemente vulnerável: porém não é francamente dependente; essas pessoas comumente se queixam de estarem letificadas ou com sintomas ativos da doença referida;
5. Levemente frágil: possuem dependência limitada de outras pessoas para atividades instrumentais da vida diária;
6. Moderadamente frágil: precisam de ajuda para realização de atividades instrumentais e básicas da vida diária;
7. Severamente frágil: são completamente dependentes de outros para atividades diárias de vida, ou se encontram em direção a fase terminal de doenças;
8. Muito severamente frágil: são completamente dependentes e se aproximam do fim da vida. Geralmente não são capazes de se recuperar nem de quadros mais leves;

9. Doente terminal: caminha para o fim da vida, e geralmente não tem expectativa maior que 6 meses de vida.

Foram considerados hígidos os pacientes que foram classificados de 1 a 3 na CFS, pré-frágeis os que foram classificados em 4, e com fragilidade aqueles graduados de 5 a 9 na escala visual.¹²

A avaliação pelos métodos acima foi aplicada a todos os pacientes nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar.

Diagnóstico de IAMCSST:

Foram considerados casos de IAMCSST, conforme recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, casos que, no contexto clínico apropriado (suspeita clínica de síndrome coronariana aguda: paciente com dor precordial ou equivalentes isquêmicos, tais como síncope, dispnéia, náuseas ou vômitos), apresentaram supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas, em V2 e V3 maior ou igual a 2,5 mm em homens com idade inferior a 40 anos, maior ou igual a 2 mm para homens com idade igual ou superior a 40 anos ou maior ou igual a 1,5 mm para mulheres. Nas demais derivações, foi considerado supradesnivelamento de segmento ST maior ou igual a 1 mm, na ausência de hipertrofia ventricular ou bloqueio do ramo esquerdo.⁵

Dados laboratoriais:

Durante a internação do paciente foram analisados parâmetros laboratoriais solicitados rotineiramente nos casos de IAMCSST: eletrólitos, marcadores de necrose miocárdica, determinando o pico (níveis mais altos registrados, com intervalo de 6 horas entre as medidas) de creatinofosfoquinase total (CPK) e isoenzima MB (CKMB), além de perfil lipídico (colesterol total, triglicérides e HDL colesterol, e LDL calculado), hemograma e albumina.

As concentrações séricas totais de CPK, CK-MB, proteínas totais, dosagem lipídica foram medidas utilizando o método de química seca (Ortho-Clinical Diagnostics VITROS 950®, Johnson & Johnson). Hemogramas foram realizados com o auto-analisador hematológico Coulter STKS.

Análise do CAF:

Nas primeiras 48 horas de admissão foi coletada uma amostra de sangue de aproximadamente 5 ml de todos os pacientes incluídos no estudo. As amostras colhidas para fim de mensuração do CAF foram separadas por centrifugação em 3000 x g durante 15 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C. Após esse procedimento, foram acondicionadas em tubos de polipropileno, sendo a seguir armazenadas a -80°C. Estes biomarcadores foram dosados no soro pela técnica de ELISA seguindo as instruções do fabricante do kit (Human Agrin SimpleStep Elisa kit - ab21645), produzidos pela Abcam®.

Foi utilizada como referência de normalidade a dosagem do CAF em 10 indivíduos voluntários saudáveis, e a mediana foi de 3328,01 (2.856,37 – 3.962,81) pg/dL.

Análise Ecocardiográfica

A avaliação morfológica e funcional do ventrículo esquerdo foi realizada por meio do ecocardiograma. Esses exames são realizados de rotina durante a internação em pacientes com IAM com supradesnivelamento de segmento ST. Em nosso serviço, a variabilidade interobservador é < 5% para as medidas unidimensionais e < 10% para as medidas bidimensionais e variáveis de tempo derivadas do Doppler; a variabilidade intraobservador é < 5% para todas as variáveis.

Os exames foram realizados em equipamento Vivid S6 GE® conforme técnica padrão (Gottdiener et al., 2004; Lang et al., 2005). A partir da imagem bidimensional da janela paraesternal eixo curto, obtém-se imagem unidimensional (Modo M) das câmaras cardíacas, onde foram realizadas as medidas dos diâmetros ântero-posterior do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), da espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP) do VE.

Pelas imagens obtidas nas janelas ecocardiográficas apical 2 câmaras e apical 4 câmaras, foram realizadas avaliação do diâmetro do AE, mobilidade segmentar das paredes do VE, determinação da fração de ejeção do VE pelo método de Simpson preferencialmente, e em alguns casos o método de *Teichholz*, e avaliação morfológica e funcional das valvas cardíacas.

A análise do fluxo transmitral permitiu a determinação dos valores da onda E (pico precoce da velocidade do fluxo transmitral) e onda A (pico tardio da velocidade do fluxo transmitral), obtida pelo registro espectral do Doppler.

As ondas E' e A' foram avaliadas por meio do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em suas porções medial e lateral.

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 Quiquadrado ou de Fisher. Para comparação entre dois grupos utilizamos o teste t de Student, quando as variáveis apresentaram distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney, quando apresentaram distribuição não-normal. Para a comparação entre três grupos utilizamos o teste ANOVA complementado com o pós-teste de Dunn. Para comparação das variáveis contínuas utilizamos o teste de correlação de Spearman.

Para avaliar a associação da presença de fragilidade com a mortalidade intra-hospitalar utilizamos a regressão logística uni e multivariada. As variáveis incluídas no modelo multivariado são aquelas reconhecidamente associadas à mortalidade em pacientes com IAMCSST (idade, sexo e pico de CKMB). O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados 123 pacientes, sendo excluídos 11 devido ao intervalo entre o início da dor e a chegada no pronto socorro superior a 48 horas. Destes, 112 pacientes foram incluídos no trabalho, sendo que 61,6% eram do sexo masculino, com idade média de $62,3 \pm 12,4$ anos (mínima e máxima de 29 e 90 anos). Da amostra total, 51 (45,5%) apresentaram diagnóstico de infarto agudo do miocárdio de parede inferior e 61 (54,4%) de IAM de parede anterior. A mediana do tempo de internação foi de 7 dias e a mortalidade intra-hospitalar de 7,14%.

A prevalência de fragilidade na amostra variou de acordo com o a metodologia utilizada. Pela escala FRAIL, houve a prevalência de 52,6% de pacientes pré-frágeis e 15% de fragilidade, enquanto pela escala CFS, obteve-se 12,5% de pré-frágeis e 8% de fragilidade.

Os dados demográficos, clínicos e antropométricos dos pacientes foram apresentados na Tabela 1, de acordo com a mortalidade intra-hospitalar. Não houve diferença no número de pacientes submetidos à terapia de reperfusão entre os grupos, mas ela foi mais realizada nos pacientes que sobreviveram. A avaliação pelos escores de Killip, GRACE e TIMI se relacionaram diretamente com a mortalidade intra-hospitalar.

Tabela 1. Dados demográficos, clínicos, e antropométricos dos 112 pacientes com IAMCSST.

Variáveis	Mortalidade intra-hospitalar		Valor de p
	Não (n=104)	Sim (n=8)	
Idade, (anos)	61,4 (12,4)	69,87(7,66)	0,071
Sexo:			0,281
Feminino, % (nº)	36,5 (38)	62,5 (5)	
Masculino, % (nº)	63,4 (66)	37,5 (3)	
HAS, % (nº)	67,3 (70)	50 (4)	0,543
DM, % (nº)	29,8 (31)	25 (2)	0,908
DLP, % (nº)	13,4 (14)	25 (2)	0,708
Diagnóstico			0,114
IAM anterior	51,9 (54)	87,5 (7)	
IAM inferior	48,1 (50)	12,5 (1)	
Terapia de Reperusão, % (nº)	84,6 (88)	75 (6)	0,889
Não tabagistas	34,6 (36)	37,5 (3)	0,977
Classificação de Killip			0,006
I	74 (77)	(2)	
II	31,7 (33)	(3)	
III	0	0	
IV	3,8 (4)	37,5 (3)	
TIMI Score (STEMI)	4 (3-6)	8,5 (6 – 10)	<0,001
GRACE Score	126 (101-148)	156 (125 – 177)	0,037

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DLP: Dislipidemia. IAM: Infarto agudo do Miocárdio; TR: terapia de reperusão. Dados expressos em média e desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

Os escores clínicos para diagnóstico da síndrome de fragilidade dos pacientes com infarto com supra e a mortalidade intra-hospitalar foram apresentados na Tabela 2. Podemos observar que ambas as escalas, FRAIL e CFS, apresentaram associação com a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes com IAMCSST.

Tabela 2. Dados de escores clínicos de fragilidade dos 112 pacientes IAMCSST.

Variáveis	Mortalidade intra-hospitalar		Valor de p
	Não (n=104)	Sim (n=8)	
FRAIL			
Hígido % (nº)	34,6 (36)	0	0,008
Pré-frágil % (nº)	52,9 (55)	50 (4)	
Frágil % (nº)	12,5 (13)	50 (4)	
CFS			
Hígido % (nº)	83,6 (87)	25 (2)	<0,001
Pré-frágil % (nº)	8,6 (9)	12,5 (1)	
Frágil % (nº)	7,6 (8)	62,5 (5)	

CFS: Clinical Frailty Scale.

Conforme observado na tabela 3, quando relacionados com o tempo de internação, apenas o escore CFS teve relação significativa com o tempo de internação hospitalar, seja tempo total ou tempo em unidade de terapia intensiva.

Tabela 3. Relação entre os escores clínicos de fragilidade e o tempo de internação total e em terapia intensiva.

Variáveis	Tempo de internação (dias)		Valor de p	
	Total	UCO	Total	UCO
FRAIL				
Hígido % (nº)	6 (5,25 – 8)	3 (0 – 4,75)	0,799	0,146
Pré-frágil % (nº)	7 (5,0 – 10)	3 (0 – 5)		
Frágil % (nº)	7 (5,5 – 10,5)	4 (2,5 – 6)		
CFS				
Hígido % (nº)	7 (5 – 9)	2 (0 – 4,5)	0,030	0,037
Pré-frágil % (nº)	9 (6,5 – 12)	5 (0 – 8,75)		
Frágil % (nº)	5 (4,5 – 7)*	4 (3 – 6)		

UCO: Unidade Coronariana; CFS: Clinical Frailty Scale. * diferente do pré-frágil

A tabela 4 mostra a relação entre os exames laboratoriais, a dosagem do CAF e a mortalidade intra-hospitalar. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os exames e a mortalidade. Apesar disso, o pico de CPK e CKMB foi maior nos pacientes que foram a óbito, e o valor do CAF foi menor nos pacientes que evoluíram a óbito.

Tabela 4. Dados laboratoriais dos 112 pacientes com I IAMCSST.

Variáveis	Mortalidade intra-hospitalar		Valor de p
	Não (n=104)	Sim (n=8)	
Hemoglobina, (g/L)	13,85 ± 2,2	15 ± 1,26	0,102
CPK, (U/L)	1117 (490 - 3008)	2952 (527 - 9534)	0,180
CKMB, (U/L)	156 (64 - 280)	309 (90 - 826)	0,159
CT, (mg/dL)	171 (140-212)	197 (168-206)	0,408
HDL, (mg/dL)	38 (31-46)	43 (31,58)	0,362
TG, (mg/dL)	140 (100,5 - 187,5)	227 (172 - 283)	0,188
LDL, (mg/dL)	106 ± 45,1	104 ± 26,9	0,901
Albumina (mg/dL)	3,7 (3,3 - 4,1)	4,0 (2,8 - 4,7)	0,621
CAF (pg/dL)	4270 (3294,6 – 5469,4)	3842,4 (3201,9 – 5255, 7)	0,639

CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase MB. CT: Colesterol total; HDL: *High density lipoprotein*; TG: Triglicérides; LDL: *Low density lipoprotein*; Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

Na tabela 5 foram expostos os dados ecocardiográficos dos pacientes avaliados e sua relação com a mortalidade intra-hospitalar. Na amostra em questão, nenhuma das variáveis aferidas apresentaram relação direta com a mortalidade.

Tabela 5. Dados ecocardiográficos aferidos durante a internação dos 112 pacientes com IAMCSST.

Variáveis	Mortalidade intrahospitalar		Valor de p
	Não (n=104)	Sim (n=8)	
Fração de ejeção, (%)	52 (44 – 58)	37 (23 – 63)	0,279
DDVE, (mm)	49 (45 - 52)	43 (41 - 52)	0,284
DSVE, (mm)	32 (29 - 38)	36 (25 - 42)	0,812
PP, (mm)	10 (9 - 11)	10 (8 - 11)	0,684
E/A	0,8 (0,6 - 1,18)	1,8 (0,6 – 2,3)	0,410
E/E'	12,3 (9,88- 15,26)	15,8 (14,75 -20)	0,088

CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase MB; AAS: ácido acetil salicílico; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina II; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II. Dados expressos em média ± desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

A Tabela 6 relaciona as medicações utilizadas durante a internação dos pacientes avaliados, evidenciando a relação entre os pacientes que fizeram uso de terapêutica direcionada para o IAMCSST e a mortalidade. Dentre todas as

medicações, apenas foi evidenciada a relação entre o uso de betabloqueador, com valor estatístico significativo ($p < 0,001$).

Tabela 6. Medicações utilizadas durante a internação dos 112 pacientes com IAMCSST.

Variáveis	Mortalidade intrahospitalar		Valor de p
	Não (n=104)	Sim (n=8)	
AAS, % (n°)	98 (102)	87,5 (7)	0,125
iECA/BRA, % (n°)	60,5 (63)	25 (2)	0,301
Betabloqueador, % (n°)	90,4 (94)	12,5 (1)	<0,001
Bloqueador P ₂ Y ₁₂ , % (n°)	95,1 (99)	87,5 (7)	0,238
Estatina, % (n°)	94,2 (98)	87,5 (7)	0,273

CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase MB; AAS: ácido acetil salicílico; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina II; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II. Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão, mediana (percentis 25-75%) e porcentagem.

A Tabela 7 apresenta as regressões logísticas uni e multivariadas para avaliar a associação da síndrome de fragilidade com a mortalidade intra-hospitalar. Há manutenção da relação entre o diagnóstico de fragilidade pelo método do escore de FRAIL e a mortalidade intra-hospitalar, após o ajuste por idade, sexo e pico de CKMB na regressão logística multivariada, o que não ocorre com o CFS.

Tabela 7. Regressão logística multivariada para predição de mortalidade intra-hospitalar nos 112 pacientes com IAMCSST.

	Odds Ratio	95% CI	Valor de p
Frail	17,8	1,631 – 21,005	0,007
Frail*	4,97	1,434 – 20,891	0,013
CFS	2,752	1,304 – 7,521	0,011
CFS*	2,482	0,947 – 6,506	0,065

*Escala ajustada pela idade, sexo e pico de CKMB.

Na Tabela 8, apresentamos a relação entre o diagnóstico de fragilidade pelas escalas diagnósticas, e o valor sérico do CAF, expresso em mediana e intervalo de confiança em 25-75%. Apesar de maior nos pacientes com fragilidade, não houve relação entre as escalas e o valor do biomarcador em questão.

Tabela 8. Relação entre os valores séricos do CAF e os escores clínicos de fragilidade.

Variáveis	CAF (pg/dL)	Valor de p
FRAIL		0,239
Hígido	4.180,9 (3.296,2 – 5.102,6)	
Pré-fragil	3.807,4 (3.023,5 – 5.491,2)	
Frágil	5.269,9 (3.359,7 – 5.836,5)	
CFS		0,514
Hígido	4.179,6 (3.269,8 – 5.248,43)	
Pré-fragil	4.707,5 (3.167,9 – 6.216,5)	
Frágil	5.056,1 (3.118,9 – 5.613,8)	

CFS: Clinical Frailty Scale; CAF: Proteína C terminal de agrina.

Não houve correlação entre os valores séricos do CAF, o tempo de internação hospitalar total (Figura 1), ou o tempo de internação em unidade de terapia intensiva (Figura 2).

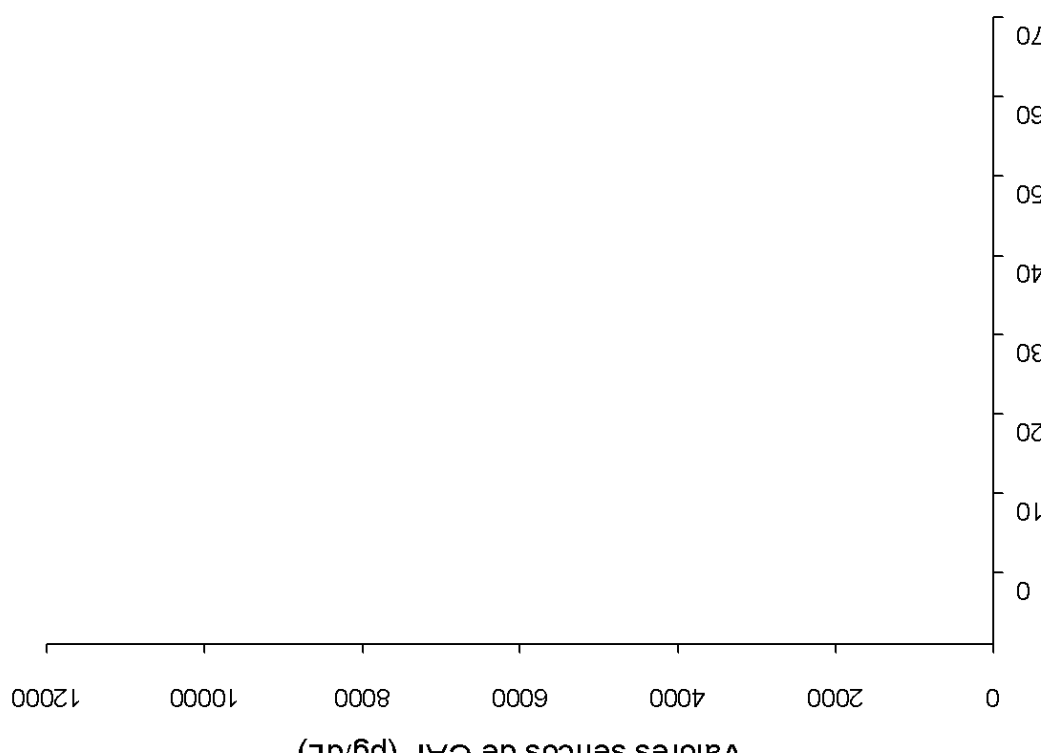


Figura 1. Correlação entre o tempo de internação hospitalar e os valores séricos de CAF. ($r=0,018$; $p=0,847$)

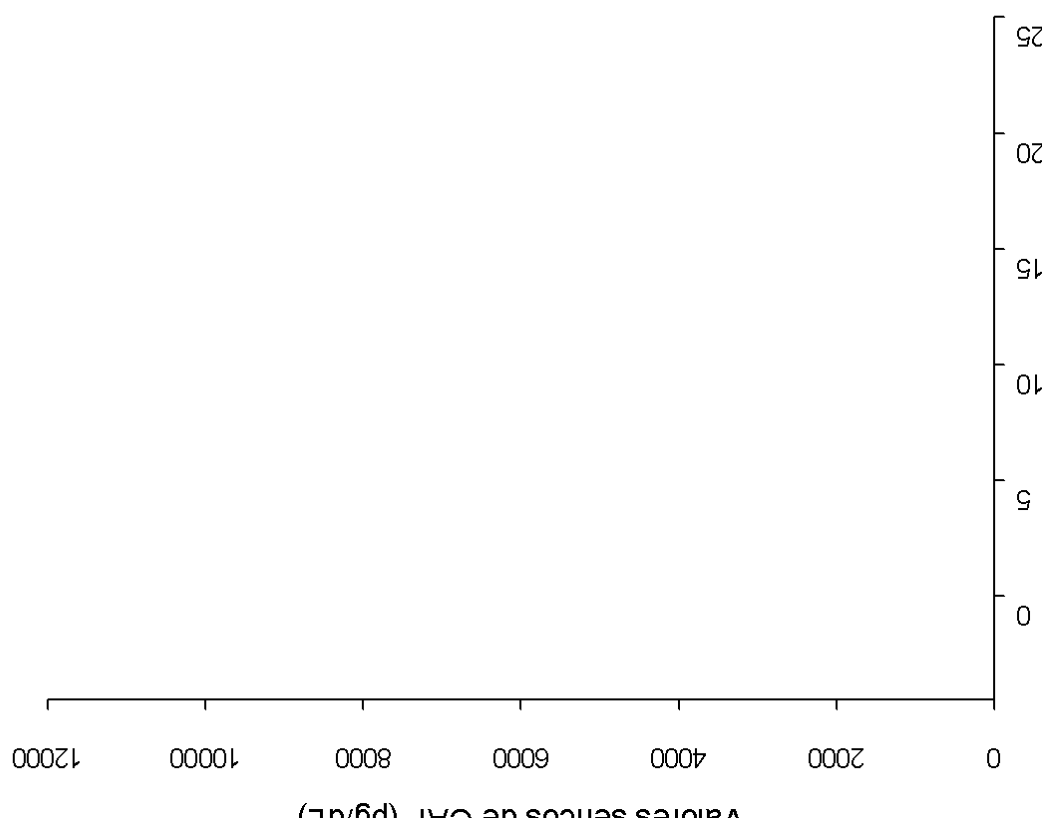


Figura 2. Correlação entre o tempo de internação na UCO e os valores séricos de CAF. ($r=-0,08$; $p=0,365$)

Os valores de CAF foram correlacionados com os valores de CKMB, havendo correlação negativa com o pico de CKMB ($r= - 0,187$ e $p=0,049$), e positiva com o escore GRACE ($r= 0,197$ e $p=0,037$). Em relação a associação do CAF e as variáveis idade, pico de CPK, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, escores de TIMI, Killip e GRACE não houve correlação evidenciada (Tabela 9).

Tabela 9. Correlação entre o CAF e variáveis clínicas de 112 pacientes com IAMCSST.

Variáveis	Índice de Correlação	Valor de p
Idade (anos)	0,181	0,056
Tempo de Internação em UCO (dias)	-0,081	0,395
Tempo de internação total (dias)	0,018	0,847
GRACE	0,197	0,037
TIMI	0,134	0,160
Killip	0,140	0,139
Pico de CKMB (U/L)	-0,187	0,049
Pico de CPK (U/L)	0,160	0,092
FE (%)	0,012	0,90

FE: Fração de ejeção; UCO: Unidade Coronariana; IAM: Infarto agudo do miocárdio; CPK: creatinofosfoquinase; CKMB: creatinofosfoquinase MB;

Discussão

O objetivo do presente estudo foi correlacionar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IAMCSST com a Síndrome de Fragilidade e os valores séricos do CAF. O estudo mostrou que a fragilidade avaliada principalmente pela escala FRAIL está associada com a mortalidade intra-hospitalar, mas estas não estão associadas com o CAF. No entanto, o CAF foi associado com a gravidade e com o tamanho do infarto.

A letalidade da síndrome coronariana aguda neste grupo foi semelhante a registrada na literatura (7,1%). Já o diagnóstico da síndrome de fragilidade variou de acordo com a metodologia utilizada. Quando avaliada pela escala de CFS, a prevalência foi inferior à estimada na população geral, enquanto pela escala FRAIL houve uma grande quantidade de diagnósticos. No entanto, devemos lembrar que a avaliação da fragilidade, no presente estudo, foi realizada em toda a população e não apenas em pacientes idosos.

Com a progressão da expectativa de vida, é possível identificar na amostra uma prevalência significativa de pacientes com quadro de pré-fragilidade ou fragilidade. A fragilidade é um processo mais bem compreendido como uma condição evolutiva, porém subdiagnosticada, permanecendo fora das discussões sobre saúde pública e gestão.¹⁹

Não houve relação entre idade, sexo, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia ou tabagismo com a mortalidade intra-hospitalar. Porém, quando avaliados pelo escore de avaliação clínica e hemodinâmica de Killip, houve significância, com aumento de risco de óbito conforme classificado de I a IV. Curiosamente, não foram encontrados pacientes com o perfil hemodinâmico III, em que consideramos o quadro de edema agudo de pulmão. Possivelmente tal fato decorre do subdiagnóstico da condição, ou mesmo da rápida evolução entre os estágios III e IV nos pacientes com doença isquêmica.

Quando relacionados, os escores prognósticos TIMI e GRACE, classicamente calculados na admissão dos pacientes com síndrome coronariana aguda, tiveram relação estatística com a mortalidade intra-hospitalar, conforme já descrito na literatura.⁶

Dos pacientes avaliados, 108 foram encaminhados para a cineangiocoronariografia após a admissão e, dentre estes, 88 foram submetidos à terapia de reperfusão, seja ela por meio da angioplastia primária, de resgate ou

trombólise química. Dos 24 pacientes não submetidos à terapia de reperfusão, 7 tiveram indicação cirúrgica de revascularização.

Quando avaliada a otimização terapêutica da alta ou na data do óbito, foi possível observar de forma significativa que os pacientes que não fizeram uso de betabloqueadores tiveram maior mortalidade. É amplamente preconizado o efeito benéfico do uso de betabloqueadores nas síndromes coronarianas agudas.¹⁶ A não utilização da medicação é decorrente de grande parte dos pacientes que evoluem a óbito na internação, chegarem com perfil hemodinâmico de Killip II ou IV, que contraindicam o início da medicação de forma precoce. Os casos de infarto anterior também demandam a introdução cautelosa da medicação.¹⁶

Apesar do baixo número de pacientes que foram a óbito, quando avaliada a relação entre o diagnóstico de fragilidade e a mortalidade intra-hospitalar, observa-se que ambas estiveram associadas à mortalidade. Após a correção para a idade, o sexo e o pico de CKMB, apenas a escala FRAIL manteve a relação estatística com a mortalidade. Desta forma, podemos considerar que o diagnóstico de fragilidade quando realizado pela escala de FRAIL, é um fator independente de mortalidade intra-hospitalar nestes pacientes.

A escala CFS teve correlação com outros escores prognósticos como o GRACE e o TIMI, que são preditores de mortalidade intra-hospitalar em 6 meses da internação.¹⁵ Ainda, a escala de CFS se correlacionou de forma positiva com o tempo de internação em unidade de terapia intensiva - provavelmente secundário ao acúmulo de déficits e reserva biológica reduzida, necessitando de maior tempo para recuperação do quadro.

Na SCA há evidências de que os pacientes com o quadro de baixa capacidade funcional ou pouca reserva fisiológica se deparam com maior risco mediante condições disruptivas à homeostase.²⁵ Estudos prévios evidenciaram que o diagnóstico de fragilidade pela escala FRAIL foi capaz de prever a mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda e em até 6 meses.²⁶ Já a escala CFS foi associada ao aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar e em até 1 mês após o evento isquêmico, além de estar relacionada com o tempo de internação prolongada,^{27, 28} ambos em concordância com os dados apresentados neste trabalho.

Apesar da ausência de grandes estudos randomizados, o uso das escalas de fragilidade tem grande valia na tomada de decisão em pacientes com

SCA. O seu uso pode auxiliar na estratégia de estratificação invasiva dos casos, revascularização completa dos pacientes, tempo de dupla antiagregação plaquetária ou na forma de otimização da performance física e nutricional dessa população.²⁵

Os estudos mais atuais relacionam o diagnóstico de fragilidade com o prognóstico dos pacientes durante doenças crônicas ou agudas. Com o desenvolvimento dos biomarcadores séricos de fragilidade, seu uso tende a ser progressivamente incorporado à prática clínica. Landi *et al* concluíram em seu estudo populacional que a os níveis de CAF estão relacionados com a sarcopenia em pacientes idosos e muito idosos e/ou portadores de múltiplas comorbidades, como fator independente.²¹ Nos pacientes com insuficiência cardíaca, os níveis de CAF foram identificados como marcador de perda da massa muscular esquelética, correspondendo a um fator de risco para eventos adversos.²² Rampatzis *et al* demonstraram que o nível do biomarcador está associado ao desenvolvimento lesão renal aguda em pacientes com IAM e se relacionar com a mortalidade mesmo em pacientes com função renal preservada prévia a internação.²³ Nos pacientes com estenose aórtica sintomática, que serão submetidos ao procedimento de correção cirúrgica ou transcater da válvula, há uma diminuição do benefício em termo de capacidade funcional, morbidade e mortalidade, de forma inversamente proporcional ao grau de funcionalidade prévia.²⁶

Em divergência do que vem sendo proposto pelos estudos, a dosagem do CAF não teve relação direta com o diagnóstico de Síndrome de fragilidade, seja ele realizado por meio da aplicação da escala de FRAIL ou pelo CFS. Este achado pode estar associado ao valor do CAF em pacientes com infarto transmural parecer maior do que na população hígida, como foi possível comparar entre as amostras de controle e os pacientes com evento coronariano isquêmico na admissão.

A dosagem dos valores séricos de CAF foi correlacionada com o tempo de internação, idade, TIMI, escalas de CFS e FRAIL, pico de CPK, GRACE score e pico de CKMB, sendo que apenas os dois últimos tiveram significância com os níveis dosados. A correlação entre os níveis de CAF e a pontuação de GRACE foram diretamente proporcionais, enquanto os valores de CAF foram inversamente proporcionais ao pico da enzima creatinofosfoquinase porção MB.

Apesar do número de pacientes analisados, evidenciou-se uma taxa de mortalidade próxima daquela descrita na literatura. Além disso, foi possível evidenciar a relação entre a mortalidade dos pacientes diagnosticados com a

Síndrome de Fragilidade e com IAMCSST, sendo uma ferramenta útil para avaliação de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes em questão.

Nossa pesquisa revelou dados novos, como o fato de o diagnóstico da síndrome de fragilidade do adulto, principalmente pela escala de FRAIL, ter valor prognóstico em relação à mortalidade intra-hospitalar. Além disso, mostramos que o CAF tem relação com a gravidade e o tamanho do infarto nesses pacientes com IAMCSST.

Em relação às limitações do estudo, temos que destacar o tamanho amostral reduzido e o fato de o estudo ter sido realizado em apenas um único centro. Além disso, as dosagens de CAF foram realizadas somente em um momento, e não de modo sequencial. Apesar disso, mostramos a importância da avaliação da fragilidade em pacientes com IAMCSST.

Conclusões

A síndrome de fragilidade está relacionada com a mortalidade nos pacientes com IAMCSST quando o diagnóstico é realizado principalmente pela escala FRAIL.

O diagnóstico da fragilidade tem relação com o tempo de internação total e com a necessidade de cuidados em terapia intensiva, quando realizado pela escala CFS.

A análise do biomarcador CAF não se relacionou com o diagnóstico de fragilidade ou com a mortalidade, porém teve correlação positiva com o escore de GRACE e negativa com o pico de CKMB.

Referências

1. LEONE, Eugenia Troncoso; MAIA, Alexandre Gori and BALTAR, Paulo Eduardo. Mudanças na composição das famílias e impactos sobre a redução da pobreza no Brasil. **Econ. soc.** [online]. 2010, vol.19, n.1, pp.59-77. ISSN 0104-0618. <https://doi.org/10.1590/S0104-06182010000100003>.
2. GOMES, A. M. N. V.; M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Universidade de Brasília Departamento de Estatística, v. 21, n. 4, p. 539-548, dez./2012. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v21n4/v21n4a03.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020.
3. ABEGUNDE, D. O. *et al.* The Burden and Costs of Chronic Diseases in Low-Income and Middle-Income Countries: subtítulo do artigo. **Lancet**: subtítulo da revista, Local, v. 1929, n. 38, p. XX-YY, dez./2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063029/>. Acesso em: 15 jun. 2020.
4. WORD HEALTH ORGNIZATION (WHO). **Global status report on noncommunicable disease 2014**. Geneva; 2014.
5. European Society of Cardiology, **2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation**: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, 2017.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia.V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, ISSN-0066-782X, Volume 105, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2015.
7. SANCHIS, J. *et al.* Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. **Mayo Clin Proc** ., Valencia, v. 92, n. 6, p. 934-939, jun./2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389067/>. Acesso em: 1 jun. 2020.
8. WALSTON, J. *et al.* Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary From the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. **J Am Geriatr Soc.**, Baltimore, v. 54, n. 9, p. 991-1001, jun./2006.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776798/>. Acesso em: 25 mai. 2020.

9. MORLEY, J. *et al.* Frailty Consensus: A Call to Action. **J Am Med Dir Assoc.**, Bethesda, v. 14, n. 6, p. 392-397, jul./2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4084863/>. Acesso em: 31 mai. 2020.
10. CALVANI, R. *et al.* Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, Roma, v. 6, n. 4, p. 278-286, jul./2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670735/>. Acesso em: 31 mai. 2020.
11. FLEG, J. L. *et al.* Accelerated Longitudinal Decline of Aerobic Capacity in Healthy Older Adults. **Circulation**, Bethesda, v. 112, n. 5, p. 674-682, ago./2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16043637/>. Acesso em: 31 mai. 2020.
12. FRIED, L. P. *et al.* Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Columbia, v. 56, n. 1, p. 146-156, mar./2001.
13. ROCKWOOD, K; AL., Et. Some mathematical models of frailty and their clinical implications.. **Rev Clin Gerontol**, Universidade de Cambridge, v. 12, n. 2, p. 109-177, mai./2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0959259802012236>. Acesso em: 31 mai. 2020.
14. ROCKWOOD, K. *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. **CMAJ**, Canadá, v. 183, n. 5, p. 489-495, ago./2005.
15. CASTROI, J. L. P. T. M. S. M. C. M. C. M. D. Escore TIMI no infarto agudo do miocárdio conforme níveis de estratificação de prognóstico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, n. 2, p. 1009-1015, ago./2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v93n2/v93n2a07.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2020.
16. ANDERSON, Jeffrey L.; MORROW, David A.. Acute Myocardial Infarction. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 376, n. 1, p. 2053-2064, mai./2017. Disponível

em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1606915>. Acesso em: 31 mai. 2020.

17. FRISCHKNECHT, Renato; RASBAND, K. C. N; SEIDENBECHER, Constanze I.. **Brain Extracellular Matrix in Health and Disease**. 1. ed. Houston: Editado por Alexander Dityatev, Bernhard Wehrle-Haller, Asla Pitkäne, 2014. p. 81-100.
18. HETTWER, S. *et al.* Elevated Levels of a C-terminal Agrin Fragment Identifies a New Subset of Sarcopenia Patients. **Exp Gerontol.**, Alemanhã, v. 28, n. 1, p. 69-75, jan./2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556512000447?via%3Dihub>. Acesso em: 2 jun. 2020.
19. BEBB, O. *et al.* Frailty and acute coronary syndrome: A structured literature review. **European Heart Journal:**, Reino Unido, v. 7, n. 2, p. 166-175, ago./2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064267/>. Acesso em: 2 jun. 2020.
20. BOUILLON, K. *et al.* Measures of frailty in population-based studies: an overview. **BMC Geriatrics**, College London, v. 13, n. 64, p. 1471-2318, jul./2013. Disponível em: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-13-64>. Acesso em: 10 jun. 2020.
21. LANDI, F. *et al.* Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: : Results from the iSIRENTE study. **Experimental Gerontology**, Roma, v. 79, n. 1, p. 31-36, dez./2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.03.012>. Acesso em: 9 jun. 2020.
22. WALSTON, J. *et al.* Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary From the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. **J Am Geriatr Soc**, Baltimore, v. 54, n. 9, p. 991-1001, jun./2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776798/>. Acesso em: 25 mai. 2020.

23. RAMPATZIS, S. *et al.* C-terminal Fragment of Agrin (CAF) Levels Predict Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction. **BMC Nephrology**, Bern, v. 18, n. 1, p. 61-65, jun./2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646861/>. Acesso em: 17 jun. 2020.
24. TONET, E. *et al.* Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why?. **Journal of Geriatric Cardiology**, 1 Cardiovascular Institute, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Cona, Italy , v. 19, n. 1, p. 129-137, ago./2019. Disponível em: www.jgc301.com. Acesso em: 16 jun. 2020
25. SANCHIS, J. *et al.* Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome. **Mayo Clin Proc** ., Valencia, v. 92, n. 6, p. 934-939, jun./2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389067/>. Acesso em: 1 jun. 2020.
26. SHIMURA, T. *et al.* Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. **Circulation**, Toyohashi, v. 135, n. 21, p. 2013-2024, mar./2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302751/>. Acesso em: 16 jun. 2020.
27. EKERSTAD, N. *et al.* Frailty Is Independently Associated With 1-year Mortality for Elderly Patients With non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. **European Journal of Preventive Cardiology**, Suécia, v. 21, n. 10, p. 1216-1224, mai./2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644488/>. Acesso em: 16 jun. 2020.
28. ALEGRE, O. *et al.* An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. **J Am Med Dir Assoc** . , Barcelona, v. 19, n. 4, p. 296-303, nov./2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153753/>. Acesso em: 10 jun. 2020.