

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

**Estratificação de risco e desfechos clínicos
em pacientes com síndrome coronariana
aguda em classe funcional de Killip I ou II**

Laercio Martins De Stefano

Botucatu

2009

Laercio Martins De Stefano

Estratificação de risco e desfechos clínicos em pacientes com síndrome coronariana aguda em classe funcional de Killip I ou II

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica, área de concentração Cardiologia.

Orientadora: Prof^a. Titular Beatriz Bojikian Matsubara

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

De Stefano, Laercio Martins.

Estratificação de risco e desfechos clínicos em pacientes com síndrome coronariana aguda em classe funcional de Killip I ou II / Laercio Martins De Stefano. – Botucatu: [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientadora: Beatriz Bojikian Matsubara
Assunto CAPES: 40101100

1. Coronárias - Doenças 2. Coronariopatias

CDD 616.12

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Internação; Hipertensão arterial; Killip; Óbito



Dedicatória



Dedico este trabalho

A Deus que, incondicionalmente, se faz presente em minha vida e me concede forças para sempre ir adiante.

A minha esposa Greicy Mara, presente de Deus, que me apoia e completa.

Aos meus filhos Gabriela e Miguel, motivos para acreditar que a vida vale a pena em todos os instantes.

Aos meus pais, Laurival e Aída (in memoriam), exemplos de simplicidade e caráter que me mostraram o caminho a seguir e proporcionaram os meios necessários para a minha formação.

A decorative graphic in the bottom right corner of the page. It features a series of overlapping circles with a light-to-dark gray gradient, creating a 3D effect. A thin gray line extends from the left side of the circles towards the left edge of the page.

Agradecimentos



Agradeço especialmente à Profª Titular, Drª Beatriz Bojikian Matsubara, sábia na arte de ensinar e verdadeira orientadora que não mediu esforços para que esse trabalho fosse concluído.



Agradecimentos

À grande amiga, Prof^a Dr^a Ana Lúcia Gut, que me apoiou, ouviu e aconselhou em todos os momentos em que precisei de ajuda.

À Prof^a Adjunta Dr^a Ana Lúcia dos Anjos Ferreira, chefe e grande amiga que foi responsável pelo início dessa carreira.

Ao consultor em estatística do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, Hélio Rubens de Carvalho Nunes, responsável pela análise estatística dos dados coletados.

A toda equipe médica e de enfermagem do Pronto-Socorro e da Sala de Emergências Coronarianas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

A toda equipe médica e de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro e da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, onde foram coletados os dados desse trabalho.

Aos pacientes cujos dados fizeram parte deste estudo, sem os quais nada teria acontecido.

À bibliotecária, Selma Maria de Jesus (biblioteca do Campus de Botucatu da UNESP), pela confecção da ficha catalográfica e pela revisão das referências bibliográficas.

À Prof^a Vera Sílvia Bertini, pela revisão do texto.



Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.

Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou;

Tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar;

Tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar;

Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;

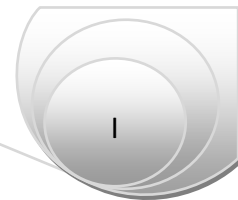
Tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de lançar fora;

Tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;

Tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz.



Resumo



Resumo

Existe grande número de estudos mostrando preditores de mortalidade e outros desfechos desfavoráveis nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A mortalidade é aumentada nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC), principalmente em classe funcional III e IV de Killip. Contudo, esses pacientes representam a minoria da população internada devido a um evento coronariano agudo. Além disso, a maioria dos estudos inclui apenas pacientes com uma das apresentações das SCAs e todas as classes de Killip. Assim, seria importante estabelecer critérios de estratificação de risco em pacientes com quaisquer das SCAs e sem edema pulmonar ou falência hemodinâmica. No presente estudo, formulou-se a hipótese de que o conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais, obtidas na internação, pode prever desfechos desfavoráveis no paciente com síndrome coronária aguda e em classes funcionais de Killip I ou II. O objetivo primário foi identificar variáveis clínicas, laboratoriais e anatômicas coronarianas, associadas com risco de desfechos desfavoráveis nesses pacientes. Os objetivos secundários foram descrever as alterações clínicas e laboratoriais precoces e identificar as diferenças relacionadas ao sexo.

Métodos e resultados

Estudo observacional prospectivo e longitudinal que incluiu 370 pacientes consecutivos (224 homens e 146 mulheres, $p < 0,001$), admitidos com angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMST), diagnosticados até quarenta e oito horas após o início dos sintomas. As admissões ocorreram na Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro e na Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de março de 2003 a dezembro de 2006.

Métodos estatísticos: as diferenças entre subgrupos foram avaliadas pelo teste t de Student ou teste do χ^2 . A regressão logística multivariada foi utilizada para análise do risco de classe funcional Killip II, incluindo as variáveis: gênero, comprometimento de parede anterior, antecedentes de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), tabagismo, dislipidemia, obesidade, assim como o uso betabloqueador na internação. Os fatores de risco para os desfechos óbito, IC ou internação em seis meses foram definidos pelo modelo de regressão logística multivariada, incluindo todas as variáveis analisadas.

A idade média dos homens foi menor em relação à das mulheres (59 ± 12 anos e $65 \pm 12,5$ anos respectivamente, $p < 0,001$). Considerando-se toda a casuística, o evento diagnosticado na internação foi AI em 33,7% ($n = 124$), IAMSSST em 32,6% ($n = 122$) e IAMST em 33,7% ($n = 124$). Dentre os fatores de risco, o tabagismo foi mais freqüente entre os homens e hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes melito (DM), a dislipidemia e a obesidade foram mais frequentes entre as mulheres. Na avaliação clínica inicial, 14,3% dos homens estavam em classe funcional Killip II. Entre as mulheres, 27,4% encontravam-se nessa classe funcional. Não houve diferença associada ao gênero quanto ao valor da pressão arterial sistólica ($130 \pm 22,5$ mmHg vs. 130 ± 25 mmHg, $p = 0,93$). No entanto, os homens apresentaram pressão arterial diastólica mais elevada ($79,5 \pm 14,5$ mmHg vs. $74,5 \pm 15$ mmHg; $p = 0,003$). Na casuística, 76% dos pacientes receberam betabloqueador, sendo 48% homens ($n = 172$) e 28% mulheres ($n = 99$). A proporção de mulheres que receberam betabloqueador foi significativamente menor que a dos homens ($p = 0,042$). A análise dos desfechos clínicos, durante os seis meses após o evento inicial, mostrou 17 óbitos entre os homens (7,6%) e 18 entre as mulheres (12,4%; $p = 0,122$). Além disso, 21% dos homens ($n = 77$) e 15% ($n = 54$) das mulheres necessitaram de internação posterior devido a evento cardiovascular ($p = 0,57$). O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, no período de acompanhamento, ocorreu em 25,5% dos homens ($n = 94$) e 15% das mulheres ($n = 55$), sem significância estatística.

O risco de classe funcional Killip II aumentou no sexo feminino (OR: 1,91; IC95%: 1,01 – 3,59; $p = 0,044$) na ausência de dislipidemia (OR: 2,88; IC95%: 1,47 – 5,63; $p = 0,002$) e na intolerância ao uso de betabloqueador (OR: 2,89; IC95%: 1,51 – 5,27; $p = 0,001$). A ausência de HAS foi fator de proteção, com significância marginal (OR: 0,47; IC95%: 0,22 - 1,01; $p = 0,055$). Quando o modelo foi ajustado para a idade, desapareceu a associação entre sexo feminino e risco de classe Killip II (OR: 1,79; IC95%: 0,94 – 3,42; $p = 0,077$). Para cada ano a mais na idade, houve um acréscimo de 3% no risco de classe funcional Killip II, no momento da internação. A idade e a classe funcional Killip II foram fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. A porcentagem de eventos entre os indivíduos com classe Killip I foi de 37% e entre aqueles com classe II foi de 54% ($p = 0,008$). O desfecho óbito foi observado em 7,4% dos pacientes em classe I e 18% dos pacientes em classe II ($p = 0,006$). A análise dos fatores de risco para o óbito mostrou

que a cada ano acrescido à idade, o risco de óbito aumentou em 7%. O antecedente de hipertensão arterial sistêmica (OR: 3,46; IC95%: 1,19 - 10,04; $p = 0,023$), a classe funcional Killip II (OR: 2,75; IC95%: 1,31 - 5,78; $p = 0,007$) e o comprometimento da luz da coronária descendente anterior (DA) $\geq 60\%$ foram fatores de risco para o óbito (OR: 4,38; IC95%: 1,30 - 14,76; $p = 0,017$). Foram identificados como fatores de proteção o comprometimento da parede inferior do ventrículo esquerdo (OR: 0,20; IC95%: 0,06 - 0,67; $p = 0,009$), a tolerância ao uso de betabloqueador (OR: 0,22; IC95%: 0,11-0,46; $p < 0,001$) ou da enzima conversora da angiotensina (OR: 0,44; IC95%: 0,20 - 0,95; $p = 0,037$). O tipo de SCA e a glicemia casual na internação foram associados com o óbito em 6 meses, apenas com tendência estatística.

Conclusões

Diante dos resultados obtidos concluiu-se que:

1. A presença de classe funcional Killip II é associada a risco aumentado de óbito e de desenvolvimento de insuficiência cardíaca;
 2. A idade está diretamente associada ao risco classe funcional Killip II na primeira avaliação;
 3. As mulheres têm maior chance de se apresentarem em classe funcional Killip II, devido, em parte, ao fato de serem mais idosas que os homens;
 4. O diagnóstico prévio de HAS, lesão em DA, a intolerância ao uso de betabloqueadores ou inibidores de enzima de conversão da angiotensina II foram associados a maior risco de óbito;
 5. O tipo de SCA não foi associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou óbito por qualquer causa.
-



Abstract

Abstract

A large number of studies report mortality predictors and other unfavorable outcomes in acute coronary syndromes (ACSs). Mortality is increased in patients with heart failure (HF), particularly in Killip class III or IV. However, these patients represent the minority of the population hospitalized with acute coronary event. Furthermore, most studies analyzed only patients with one of the ACS presentations, including all Killip classes. Hence, it would be important to establish risk-stratification criteria in patients with any of the ACSs and without pulmonary edema or hemodynamic failure. In the present study, we hypothesized that the set of clinical and laboratory variables obtained at hospitalization can predict unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndromes and in Killip classes I or II. The primary aim was to identify clinical, laboratory and coronary anatomical variables associated with the risk for unfavorable outcomes in these patients. The secondary objectives were to describe early clinical and laboratory alterations and to identify gender-related differences.

Methods and results

This is a prospective and longitudinal observational study comprising 370 consecutive patients (224 males and 146 females, $p < 0.001$) admitted to hospital with unstable angina (UA), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) diagnosed up to forty-eight hours after commencement of symptoms. Admissions occurred at the Intensive Care Unit of the Emergency Hospital and at the Coronary Unit of the University Hospital of the Botucatu School of Medicine from March, 2003 to December 2006.

Statistical methods: the differences between sub-groups were evaluated by Student's t or the χ^2 test. Multivariate logistic regression was used for risk analysis of Killip's functional class II, including the following variables: gender; anterior wall compromising; arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), smoking, dislipidemia and obesity antecedents as well as the use of beta-blocker at hospital admission. The risk factors for outcomes death, HF, or hospitalization in 6 months were defined by the multivariate regression model, including all the analyzed variables.

The males' mean age was lower in relation to the females' (59 ± 12 years and 65 ± 12.5 years respectively, $p < 0.001$). By considering all the subjects, the event diagnosed

at hospitalization was UA in 33.7% (n = 124), NSTEMI in 32.6% (n = 122) and STEMI in 33.7% (n = 124). Among the risk factors, smoking was the most frequent among males, and AH, DM, dislipidemia and obesity were more frequent in females. In the initial clinical evaluation, 14.3% of the males were in Killip class II. Among the females, 27.4% were in such functional class. No difference was found in association with gender with regard to systolic arterial pressure (130 ± 22.5 mmHg vs. 130 ± 25 mmHg, $p = 0.93$). However, the males showed higher diastolic arterial pressure (79.5 ± 14.5 mmHg vs. 74.5 ± 15 mmHg; $p = 0.003$). Among the subjects, 76% of the patients received a betablocker, 48% of the males (n = 172) and 28% of the females (n = 99). The proportion of females who received a beta-blocker was significantly smaller than that of males ($p = 0.042$). The analysis of clinical outcomes in the six months following the event showed 17 deaths among males (7.6%) and 18 among females (12.4%; $p = 0.122$). Additionally, 21% of the males (n = 77) and 15% (n = 54) of the females required later hospitalization due to the cardiovascular event ($p = 0.57$). The diagnosis of congestive cardiac insufficiency in the follow-up period occurred in 25.5% of the males (n = 94) and 15% of the females (n = 55), without statistical significance.

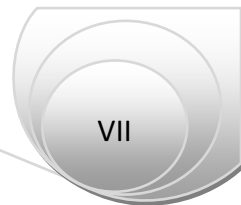
Killip class II risk increased in females (OR: 1.91; IC95%: 1.01 – 3.59; $p = 0.044$) in the absence of dislipidemia (OR: 2.88; IC95%: 1.47 – 5.63; $p = 0.002$) and in the betablocker intolerance (OR: 2.89; IC95%: 1.51 – 5.27; $p = 0.001$). The absence of AH was a protection factor, with marginal significance (OR: 0.47; IC95%: 0.22 – 1.01; $p = 0.055$). The age-adjusted model offset, the association between females and Killip class II risk (OR: 1.79; IC95%: 0.94 – 3.42; $p = 0.077$). For each additional year in age, there was a 3% increase in Killip class II risk at the moment of hospitalization. Age and Killip class II were risk factors for the development of HF. The percentage of events among the individuals class I was of 37%, and among those with class II, it was of 54% ($p = 0.008$). The death outcome was observed in 7.4% of the patients in class I and 18% of the patients in class II ($p = 0.006$). The analysis of the risk factors for death showed that with each year added to age, death risk increased by 7%. Antecedents for AH (OR: 3.46; IC95%: 1.19-10.04; $p = 0.023$), Killip class II (OR: 2.75; IC95%: 1.31-5.78; $p = 0.007$) and compromising of the anterior descendent coronary lumen (DA) $\geq 60\%$ were risk factors for death (OR: 4.38; IC95%: 1, 30-14.76; $p = 0.017$). The left ventricular inferior wall (OR: 0.20; IC95%: 0.06-0.67; $p = 0.009$) and tolerance to betablocker use (OR: 0.22; IC95%: 0.11-0.46; $p < 0.001$) or angiotensin II conversion enzyme inhibitors

(OR: 0.44; IC95%: 0.20-0.95; $p = 0.037$) were identified as protection factors. ACS type and occasional glycemia at hospitalization were associated with six-month mortality only with a statistical trend.

Conclusions

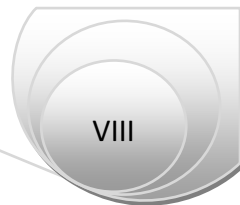
In face of the results obtained, it was concluded that:

1. The presence of Killip class II is associated with increased risk for death and development of heart failure;
 2. Age is directly associated with Killip class II risk at first evaluation;
 3. Females are more likely to present with Killip class II partly due to the fact that they are older than males;
 4. A previous diagnosis of AH, DA lesion, intolerance to the use of a betablocker or angiotensin II conversion enzyme inhibitors are associated with greater risk for death;
 5. ACS type is not associated with the development of cardiac insufficiency or all-cause mortality.
-



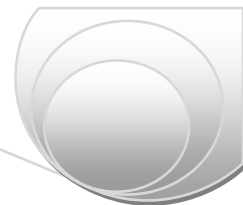
Lista de gráficos

Gráfico 1. Idade vs. Sexo.....	19
Gráfico 2. Diagnóstico da Síndrome Isquêmica Aguda	19
Gráfico 3. Reperusão da artéria culpada.....	20
Gráfico 4. Fatores de risco cardiovascular	21
Gráfico 5. Parede comprometida	22
Gráfico 6. Classificação de Killip no momento da internação	23
Gráfico 7. Pressão arterial na internação	23
Gráfico 8. Variáveis bioquímicas	24
Gráfico 9. Lesão da artéria coronária $\geq 60\%$	25
Gráfico 10. Medicamentos utilizados durante a internação.....	26
Gráfico 11. Desfechos clínicos em seis meses de seguimento, segundo o sexo.....	27



Lista de tabelas

Tabela 1. Características gerais da população estudada.....	18
Tabela 2. Modelo de regressão logística para explicar risco de classe funcional Killip II no momento da internação.....	28
Tabela 3. Modelo de regressão logística para explicar risco de classe funcional Killip II no momento da internação, corrigido para a idade	28
Tabela 4. Fatores de risco para o desfecho Internação	29
Tabela 5. Fatores de risco para o desfecho Insuficiência Cardíaca	30
Tabela 6. Fatores de risco para o desfecho Óbito	31



Sumário

Resumo	I
Abstract	IV
Lista de gráficos	VII
Lista de tabelas	VIII
1. Introdução	1
1.2. Hipótese	13
1.3. Objetivo primário	13
1.4. Objetivos secundários	13
2. Casuística e Método	14
2.1. Definições e critérios diagnósticos	14
2.2. Critérios de inclusão	15
2.3. Critérios de exclusão	15
2.4. Desenho do estudo.....	15
2.4.1. Variáveis clínicas avaliadas:	15
2.4.3. Variáveis eletrocardiográficas avaliadas:	16
2.4.4. Variáveis angiográficas:	16
2.5. Desfechos	16
2.6. Análise estatística	17
3. Resultados	18
4. Discussão	32
4.1. Diferenças relacionadas ao sexo	32
4.2. Desfechos clínicos.....	37
5. Conclusões.....	58
6. Referências bibliográficas	59



Introdução

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV_s) são a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Segundo informações do DATASUS⁽¹⁾, em 1999, 39.000 pessoas com menos de 70 anos de idade morreram devido às doenças isquêmicas do coração. Em 2004, a mesma fonte relatou que a taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração foi de 47,8%. Apesar dos progressos obtidos no controle dos fatores de risco e da disponibilidade de amplo arsenal terapêutico, as doenças cardiovasculares ainda apresentam prevalência e custos muito altos nos Estados Unidos da América. Embora nos últimos trinta anos tenha havido um declínio contínuo dos índices de mortalidade ajustados por idade, as DCV_s ainda são a causa líder de mortalidade, tanto entre homens como mulheres, prevalecendo neste último grupo⁽²⁾.

O impacto socioeconômico da DCV é muito importante, pois atinge pessoas em faixa etária produtiva. Estima-se que o custo com as doenças cardiovasculares tenha sido superior a 250 bilhões de dólares em 1988, nos Estados Unidos da América, incluindo perda da produtividade e despesas médicas diretas⁽²⁾. A morte cardíaca súbita também representa um desafio particular. A busca por métodos diagnósticos e terapêuticos, além da estratificação de risco podem contribuir na prevenção de desfechos desfavoráveis ou modificar a evolução natural da doença.

A isquemia miocárdica é a causa das síndromes coronárias agudas (SCA) que se manifestam clinicamente por sinais e sintomas típicos como dor torácica constritiva e intensa, diaforese, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico. O principal evento resultante da isquemia é o infarto agudo do miocárdio (IAM). Contudo, a primeira manifestação da SCA pode ser a morte súbita ou a angina instável. A dor torácica atípica resultante da isquemia miocárdica pode ser confundida com sintomas de doenças do tubo digestivo, o que retarda o diagnóstico e conduta terapêutica⁽³⁾.

Se, após o evento agudo, a isquemia resultante for suficientemente ampla, a perda regional de contratilidade deprime a função ventricular global, principalmente do ventrículo esquerdo (VE). A disfunção pode ocorrer nas primeiras três horas após o início de um IAM, particularmente em pacientes com infarto de parede anterior. Vários e grandes estudos⁽⁴⁻⁹⁾ mostraram que a disfunção ventricular esquerda, independente do modo de avaliação, é o mais potente fator de previsão de eventos cardíacos futuros. O estudo

TRACE⁽¹⁰⁾ mostrou que nos pacientes com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva a mortalidade, no primeiro mês após o infarto, foi de 18,3% e 20,2%, respectivamente.

A depressão da função cardíaca no IAM está diretamente relacionada à extensão da lesão do ventrículo esquerdo⁽⁴⁾. A isquemia altera não apenas o desempenho sistólico, mas também as características diastólicas do ventrículo esquerdo, o que leva ao aumento da pressão diastólica e à congestão pulmonar⁽⁵⁻⁷⁾.

Sabe-se que a cinesia do miocárdio ao redor da região infartada está aumentada por um período de duas semanas⁽⁸⁾. Isto parece ser resultante dos mecanismos compensatórios agudos, incluindo o mecanismo de Frank-Starling e níveis aumentados de catecolaminas circulantes⁽⁹⁾. No entanto, se uma grande porção do miocárdio é submetida à isquemia, a função ejetora do VE é deprimida, levando a um aumento do volume sistólico final e à redução do débito cardíaco e do pico de pressão sistólica, apesar da ativação neuro-humoral^(4, 11). Talvez o aumento do volume sistólico final seja o maior preditor da mortalidade após o IAM. A fibrose decorrente do processo inflamatório inicial leva ao aumento da rigidez passiva do miocárdio infartado e recuperação parcial da função ventricular esquerda⁽⁵⁾. Após o IAM frequentemente ocorrem alterações no tamanho, forma e espessura ventriculares esquerdas, envolvendo tanto o segmento infartado quanto o não infartado. Estas alterações recebem o nome de remodelação ventricular e podem influenciar a função ventricular e o prognóstico da doença⁽¹²⁻¹⁴⁾. Após a lesão inicial, na área infartada, a remodelação ventricular conduz à disfunção miocárdica regional progressiva. O processo inicia-se com a morte dos miócitos e a sua substituição por colágeno, seguida pelo alongamento do segmento infartado, com dilatação e hipertrofia do miocárdio ventricular na borda da lesão. O processo de remodelação é complexo e insidioso, com início a partir do IAM e seguindo por meses ou anos, até que ocorra disfunção ventricular e insuficiência cardíaca progressiva e grave, levando à morte⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. É descrito que o aumento do estresse sistólico e diastólico na parede ventricular, assim como a ativação mantida de vários sistemas neuro-hormonais e fatores tróficos locais são importantes para a manutenção do processo de remodelação miocárdica^(20, 21).

Existe relação direta entre os sintomas clínicos e os índices de função ventricular esquerda⁽²²⁾. Clinicamente, o estado funcional do VE pode ser avaliado por meio da

classificação de Killip. Essa classificação foi proposta em 1967 e é facilmente aplicável a todos os pacientes. Por causa disso, vem sendo utilizada no mundo todo e ainda é um instrumento útil até a presente data. Segundo esse critério, os pacientes são classificados como Killip I, II, III e IV. Especificamente, pacientes sem nenhuma evidência de insuficiência cardíaca ao exame físico são classificados como Killip I. Pacientes que apresentam crepitações pulmonares até o limite do terço inferior da parede posterior do tórax e pressão arterial sistólica maior ou igual a 90 mmHg são classificados como Killip II. A classe Killip III engloba pacientes com edema pulmonar em mais de um terço dos campos pulmonares posteriores e ainda com pressão arterial sistólica maior ou igual a 90 mmHg. Pacientes com choque cardiogênico ou com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg são classificados como Killip IV⁽²³⁾.

Independente do mecanismo fisiopatológico da disfunção ventricular e da insuficiência cardíaca na SCA, vários estudos mostraram que a presença da insuficiência cardíaca está associada à redução expressiva da sobrevida.

Essa discussão sobre prejuízo da função ventricular causada pela SCA é extremamente relevante. Os grandes estudos de estratificação de risco de morte após evento isquêmico agudo demonstraram a preocupação em relacionar o evento isquêmico ao grau de disfunção ventricular.

Tendo em vista a epidemiologia da doença coronariana e as consequências do infarto do miocárdio na função ventricular, é de fundamental importância a prevenção primária da doença ou secundária de novos eventos isquêmicos agudos.

A presença de fatores de risco para doença aterosclerótica aumenta a probabilidade de doença coronariana e, na presença de eventos isquêmicos, o prognóstico do paciente é tanto pior quanto maior o número de fatores de risco. Vale a pena lembrar que o controle dos fatores relacionados à aterosclerose também contribui para a diminuição de fatores de risco de outras doenças como o diabetes melito (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o acidente vascular encefálico (AVE).

Em 1960, com o Framingham Heart Study, foi possível demonstrar que havia relação de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, na presença de hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo.

Os fatores de risco amplamente estudados e relacionados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana são a hipertensão arterial, a dislipidemia, o tabagismo, o diabetes melito. Outros fatores de risco também foram incluídos entre os anteriores como a obesidade, a história familiar de doença coronariana precoce, a reposição hormonal em mulheres e a hipertrofia ventricular esquerda⁽³⁾.

Estudos populacionais observacionais permitiram desenvolver escores preditores de mortalidade para os anos subsequentes ao evento isquêmico agudo. Podemos citar o estudo de Framingham⁽²⁴⁾, o estudo INTERHEART⁽²⁵⁾, o SCORE Model⁽²⁶⁾, o TIMI score⁽²⁷⁾ e o estudo GRACE⁽²⁸⁾. No entanto, a prevenção efetiva necessita de estratégias globais baseadas no conhecimento de fatores de risco para doença cardiovascular em diferentes regiões geográficas e grupos étnicos. Os grandes estudos populacionais não são totalmente aplicáveis no mundo todo devido às características populacionais específicas.

O Framingham Heart Study desenvolveu um escore de risco para doença cardiovascular utilizado para a população americana⁽²⁴⁾. O estudo levou em conta o sexo, a idade, os níveis de LDL-colesterol e HDL-colesterol, as pressões sistólica e diastólica, o diabetes melito e o tabagismo. Neste estudo foram incluídos 2489 homens e 2856 mulheres de idade adulta, variando entre 30 anos e 74 anos durante o período de 1971 a 1974. O seguimento dos pacientes ocorreu por um período de doze anos. De todos os pacientes incluídos, 383 homens e 227 mulheres desenvolveram doença coronariana a qual foi significativamente associada aos seguintes fatores de risco: pressão arterial sistêmica, colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol. As equações preditoras de risco para os sexos foram formuladas levando-se em consideração a idade, a presença de diabetes melito, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (segundo os critérios do V Joint National Committee⁽²⁹⁾), colesterol total e LDL colesterol (segundo os critérios do National Cholesterol Education Program). O desenvolvimento de doença coronariana foi atribuído à pressão arterial sistêmica acima do valor de 130 mmHg na sístole e 85 mmHg na diástole, em 28% dos homens e 29% das mulheres. O risco ajustado para elevação do colesterol total (≥ 200 mg/dL) foi de 27% em homens e 34% em mulheres. Com esse estudo foi possível concluir que a pressão arterial sistêmica, o colesterol total e o LDL-colesterol foram fatores preditivos acurados para doença arterial coronariana, na população de média idade. A partir

daí, foi desenvolvido um algoritmo, que poderia ser usado por médicos, com preditores multivariados de doença coronariana.

Na Europa, em 2003, foi publicado o Heart Systematic Coronary Risk Evaluation ou Heart Score, baseado inicialmente no Framingham Study e, posteriormente, adaptado à realidade europeia⁽²⁶⁾. Esse estudo foi desenvolvido para estratificação de risco cardiovascular na população europeia, pois os autores consideraram que o estudo Framingham superestimava riscos absolutos numa população com baixa taxa de doença coronariana. Essa constatação derivou da comparação entre os resultados da aplicação do escore de Framingham com dados de estudos desenvolvidos na Itália, Alemanha e Dinamarca. O Heart Score envolveu doze centros de pesquisa. Foram incluídos 205.178 pacientes, sendo 88080 mulheres e 117.098 homens. Durante o período de estudo, 7934 pessoas morreram devido à doença cardiovascular e, deste total, 5652 mortes foram devidas à doença arterial coronariana. O cálculo de risco de morte por doença cardiovascular em dez anos foi desenvolvido levando-se em conta a idade, sexo, pressão arterial sistólica e o valor do colesterol total ou da relação HDL-colesterol/colesterol total. Um risco de 5% ou mais foi considerado como fator para a instituição de intervenção agressiva sobre fatores de risco modificáveis.

Em 2004 foi publicado um grande estudo internacional de caso-controle de infarto agudo do miocárdio, desenvolvido em 52 países dos continentes americano, africano, australiano, asiático e europeu. Esse estudo foi denominado INTERHEART⁽³⁰⁾. Foram incluídos 15000 pacientes e seus respectivos controles. O objetivo específico desse estudo foi estabelecer o poder de associação entre os diversos fatores de risco e o infarto agudo do miocárdio e verificar se essa associação variava nas diversas regiões geográficas. Um objetivo secundário foi estimar os riscos atribuídos à população e as combinações dos fatores de risco para os vários grupos e subgrupos populacionais. Como fatores de risco foram considerados o tabagismo, as apolipoproteínas, o relato de hipertensão arterial sistêmica e o diabetes melito, a relação cintura/quadril, a dieta, a atividade física, o consumo de álcool e os fatores psicossociais para o primeiro infarto agudo do miocárdio. Foi observado que esses fatores de risco estavam associados com o primeiro episódio de IAM em ambos os sexos, em todas as idades e regiões. Portanto, foi possível estabelecer que as

medidas preventivas eram princípios aplicáveis no mundo todo e foram consideradas capazes de prevenir casos prematuros de IAM.

A avaliação de risco para desfechos desfavoráveis que inclui julgamento clínico pode tornar a sua padronização difícil. Por isso, o uso de marcadores laboratoriais tem sido objeto de estudo de trabalhos que tentam desenvolver escores de risco para doença coronariana. Dentre os parâmetros utilizados, as alterações dos níveis de colesterol têm sido objeto de estudo. No estudo PROCAM (Prospectivo Cardiovascular Münster Study)⁽³¹⁾, publicado em 1996, foram avaliadas as alterações dos níveis de triglicérides e lipoproteína a [Lp(a)] como fatores de risco para doença cardiovascular em homens. Nesse estudo foram incluídos 4849 homens com idade variando entre 40 e 65 anos, com período de acompanhamento de oito anos. A análise dos dados permitiu concluir que o LDL-colesterol, a Lp(a), a pressão arterial sistólica, o tabagismo, o diabetes melito, a angina pectoris e a história familiar de infarto do miocárdio eram importantes fatores de risco cardiovascular. Além disso, foi observada associação significativa e independente entre o nível sérico de triglicérides e a incidência de eventos coronarianos.

Do estudo PROCAM⁽³²⁾ originou-se outro sistema de escore para calcular risco de eventos coronarianos. Esse estudo foi desenvolvido a partir dos dados coletados ao longo do segmento de dez anos dos pacientes incluídos no estudo PROCAM. Foram acompanhados 5389 homens com idade entre 35 e 65 anos durante o período de 1979 e 1985, em que ocorreram 325 eventos coronarianos agudos. Nesse estudo foram considerados fatores de risco independentes as seguintes variáveis: a idade, o LDL-colesterol, o tabagismo, o HDL-colesterol, a pressão arterial sistólica, a história familiar de infarto do miocárdio, o diabetes melito e os níveis de triglicérides. A partir dos dados analisados foi desenvolvido um sistema de escore considerado de boa aplicabilidade e acurácia para prever infarto do miocárdio não fatal e morte súbita em dez anos⁽³²⁾.

O estudo GRACE (Global Registre of Acute Coronary Events)⁽³³⁾, cujo desenho foi publicado em 2001, envolveu centros médicos de 14 países da América do Norte, América do Sul, Austrália, Europa e Nova Zelândia. Foram incluídos pacientes com síndrome coronariana aguda (angina instável e infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnivelamento do segmento ST). Os centros de estudo foram escolhidos em acordo com as características demográficas e dos hospitais determinadas pelo desenho do estudo.

Os dados colhidos por vigilância ativa e passiva obedeceram a um protocolo padronizado que levou em conta os dados demográficos da população, sinais e sintomas agudos apresentados pelos pacientes no momento da admissão, alterações eletrocardiográficas, tratamento oferecido e desfechos intra-hospitalares. O acompanhamento dos pacientes ocorreu nos seis meses subsequentes ao evento agudo e levou em consideração novos eventos coronarianos, medicamentos usados e mortalidade⁽²⁸⁾.

Com base nos dados coletados do trabalho inicial, foi dada continuidade ao estudo GRACE e desenvolvido um modelo de avaliação de risco para mortalidade intra-hospitalar de pacientes com SCA. Foram incluídos 11389 pacientes com SCA arrolados no estudo GRACE de 1999 a 2001. A validação dos dados foi realizada por meio de um novo estudo de coorte de 3972 pacientes arrolados no estudo GRACE e 12142 pacientes arrolados no estudo Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IIb (GUSTO-IIb)⁽³⁴⁾. Foram identificados oito fatores de risco independentes com implicação prognóstica: a idade, a classe de Killip, a pressão arterial sistólica, a alteração do segmento ST no eletrocardiograma, a parada cardíaca durante a avaliação, o nível de creatinina plasmática, a elevação de enzimas cardíacas e a frequência cardíaca. O modelo de avaliação resultante foi considerado simples para uso na prática clínica e excelente para avaliar o risco de morte⁽³⁵⁾.

Pesquisadores também avaliaram a eficácia do escore GRACE em grupos de pacientes com diferentes níveis socioeconômicos. Para essa avaliação foi realizado um estudo de coorte com pacientes arrolados previamente em outro estudo canadense denominado SESAMI (Socioeconomic Status, Service Patterns, and Perceptions of Care Among Survivors of Acute Myocardial Infarction in Canada)^(36, 37). No estudo SESAMI avaliou-se a mortalidade intra-hospitalar, e trinta dias e um ano após a alta hospitalar em 3335 pacientes hospitalizados com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, durante o período de 1999 a 2002. Concluiu-se que as condições socioeconômicas desfavoráveis relacionaram-se a piores desfechos clínicos. Posteriormente outro estudo aplicou o escore GRACE e avaliou as condições socioeconômicas da população estudada. Concluiu-se nesse estudo que pacientes com baixa renda e baixa escolaridade apresentaram alta taxa de mortalidade predita e observada durante o período de seis meses. Nessas condições, o escore GRACE ainda mostrou-se bastante preciso para prever mortalidade⁽³⁸⁾.

Mais recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo que incluiu pacientes admitidos com SCA, em dois hospitais da Nova Zelândia, durante o período de 2000 a 2002. Nesse estudo foi avaliada a acurácia do escore GRACE e, em paralelo, do Otago-Southland risk score para prever desfechos em seis meses e em um, dois e quatro anos após o evento agudo. A análise dos dados permitiu concluir que dez fatores eram de risco para mortalidade no período estudado, sendo que sete fatores faziam parte do escore GRACE. Diante de tal achado, os investigadores consideraram o GRACE escore útil para prever risco na população e no período estudado⁽³⁹⁾.

Pacientes com diagnóstico de angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST) apresentaram diversos fatores de risco para morte e eventos isquêmicos do coração devido à heterogeneidade deste binômio. Com o objetivo de avaliação dos fatores de risco para pacientes com AI/IAMSST foi desenvolvido um escore de risco denominado TIMI Risk Score⁽²⁷⁾.

O TIMI Risk Score⁽²⁷⁾ foi um estudo internacional duplo cego randomizado e incluiu 7081 pacientes de dois grandes estudos prévios, o Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI 11B 1996-1998)⁽⁴⁰⁾ e o Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI (ESSENCE 1994-1996)⁽⁴¹⁾. O TIMI Risk Score foi derivado de um estudo de coorte, selecionando-se variáveis prognósticas independentes por meio de regressão logística multivariada. O resultado final definiu o escore de risco para o desenvolvimento de, pelo menos, um desfecho primário, a saber: morte por qualquer causa, episódio novo ou recorrente de infarto do miocárdio, ou isquemia recorrente necessitando de intervenção cirúrgica de urgência até quatorze dias após a randomização. As variáveis consideradas preditoras foram a idade maior ou igual a 65 anos, presença de pelo menos três fatores de risco para doença arterial coronariana (diabetes melito, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, história familiar de insuficiência cardíaca ou tabagismo), estenose da luz da artéria coronária de 50% ou mais, alteração eletrocardiográfica do segmento ST de pelo menos 0,5 mm ou novo bloqueio de ramo esquerdo no momento da avaliação inicial, episódio de angina nas 24 horas antecedentes à avaliação, uso de aspirina nos sete dias antecedentes ao evento e elevação do nível sérico de troponina acima do limite superior de normalidade. Foi verificado que quanto maior o escore, maior era a chance de

desenvolvimento de eventos. Concluiu-se que o TIMI Risk Score tinha valor prognóstico importante, era de fácil aplicação e foi capaz de orientar a decisão terapêutica⁽²⁷⁾.

A validação desse escore foi realizada em estudos subseqüentes⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Outros estudos posteriores avaliaram a aplicabilidade do TIMI Risk Score. Um deles incluiu 869 pacientes com possível diagnóstico de SCA admitidos em um hospital distrital escocês, durante o período de 2002 a 2003. Os principais desfechos considerados foram a recorrência de infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização miocárdica recorrente e morte por qualquer causa. Foi verificado que quanto maior o escore, maior era o risco de eventos desfavoráveis, o que permitiu concluir que o TIMI Risk Score era uma ferramenta válida para estratificação de risco em pacientes com possível AI/IAMSSST⁽⁴⁵⁾.

A estratificação de risco não tem como única finalidade a definição do prognóstico do paciente. Existe uma implicação importante que é a definição da estratégia terapêutica para cada caso, no momento da admissão. Quanto maior o risco para desfechos desfavoráveis, mais agressivos e dispendiosos são os tratamentos.

As possibilidades terapêuticas para os pacientes com SCA são bastante variadas. Grande número de estudos dirigiram-se a pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, mas pouca atenção é dada a pacientes com angina instável (AI) ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). Em 1998, o estudo PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) avaliou 10948 pacientes com AI ou IAMSSST, durante o período de 1995 a 1997, que receberam tratamento com antiagregante plaquetário (eptifibatide)⁽⁴⁶⁾. A partir desse estudo foi possível desenvolver um modelo de risco para ser utilizado em pacientes com AI ou IAMSSST. Esse trabalho incluiu 9461 pacientes arrolados no estudo preliminar PURSUIT. Foi analisada a relação existente entre características apresentadas pelos pacientes no momento da internação e a incidência de morte ou morte e re-infarto do miocárdio após trinta dias do evento inicial. Variáveis demográficas, antecedentes pessoais, condições hemodinâmicas e duração dos sintomas foram avaliados. Mais de vinte preditores de risco significantes foram identificados sendo os mais relevantes a idade, a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, o infradesnivelamento do segmento ST, os sinais de insuficiência cardíaca e as enzimas cardíacas. Geralmente, os

fatores determinantes de mortalidade também foram preditores de morte ou re-infarto do miocárdio⁽⁴⁷⁾.

Em 2005 foi publicado um estudo desenvolvido em um centro europeu, onde os escores de risco TIMI, PURSUIT e GRACE foram aplicados em 460 pacientes com SCA. O valor prognóstico foi avaliado comparando-se os desfechos morte ou infarto do miocárdio, após um ano do evento inicial e sua relação com a revascularização miocárdica precoce. O melhor preditor foi o escore GRACE, porém os autores também consideraram os outros dois de utilidade na prática clínica⁽⁴⁸⁾.

A identificação de quais pacientes com dor torácica apresentam maior risco para desenvolver eventos cardíacos importantes é um grande desafio clínico. A avaliação clínica e a aplicação de escores de risco podem evitar que ocorram internações desnecessárias ou altas indevidas. Um estudo publicado em 2007 avaliou a precisão do escores GRACE e TIMI associados à avaliação clínica. Esse estudo, desenvolvido em um hospital universitário do Reino Unido, incluiu 347 pacientes num período de três meses. Os principais desfechos considerados foram a morte, o infarto agudo do miocárdio não fatal e a necessidade de revascularização miocárdica de urgência. O acompanhamento dos pacientes ocorreu durante o período de internação hospitalar e por três meses após a alta. O GRACE Risk Score mostrou-se superior ao TIMI Risk Score em prever eventos cardíacos e ambos os escores de risco foram superiores à avaliação clínica⁽⁴⁹⁾.

Diante desses achados na literatura, é possível dizer que apesar de grandes estudos proporem escores de risco com utilidade clínica, ainda não há um escore definitivo aceito amplamente. No caso de AI/IAMSSST, apesar das diretrizes desenvolvidas para a estratificação de risco de morte, parece haver discrepância entre a casuística apresentada na literatura (2% de mortalidade) e a observada na prática clínica (4% mortalidade)⁽⁵⁰⁾. Isso pode ser devido às diferenças entre os centros onde os estudos foram desenvolvidos e locais onde ocorre a prática clínica diária. Recentemente, um estudo realizado em nosso meio verificou que pacientes internados com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST apresentam maior risco de morte ou re-infarto em trinta dias associado de forma independente com variáveis clínicas de fácil acesso como idade e presença de comorbidades⁽⁵¹⁾.

Por outro lado, é amplamente conhecido o impacto da presença da disfunção ventricular esquerda, clinicamente detectável, nos desfechos desfavoráveis dos pacientes com SCA. Também tem sido discutida a importância do exame físico na avaliação inicial de pacientes com SCA, pois o desenvolvimento de meios mais sofisticados de avaliação pode induzir à não valorização do exame clínico.

Em 2004 foi publicado um estudo que avaliou a importância do exame físico no momento da admissão de pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, e a identificação de insuficiência cardíaca utilizando-se a classificação de Killip⁽²³⁾. Nesse estudo foram analisadas as informações de grandes estudos, entre eles o GUSTO IIb⁽³⁴⁾, PURSUIT⁽⁴⁶⁾, PARAGON A⁽⁵²⁾ e PARAGON B⁽⁵³⁾. A análise incluiu informação de 26090 pacientes com SCA sem supra de ST. Foi possível verificar que a mortalidade após trinta dias e seis meses do evento inicial crescia com a classe de Killip. A mortalidade foi de 30% em pacientes com Killip II, III ou IV, nos dois momentos da avaliação. As classes de Killip II e IV foram os melhores preditores de mortalidade em trinta dias e seis meses. A classificação de Killip foi considerada um poderoso preditor de mortalidade de qualquer causa na população estudada. Além dessa variável, foi possível avaliar que a idade, a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e a depressão do segmento ST proporcionaram mais de 70% de informação prognóstica de mortalidade para trinta dias e seis meses⁽⁵⁴⁾.

O estudo GRACE avaliou os determinantes e o impacto da insuficiência cardíaca em pacientes internados em hospitais com SCA. Foram avaliados 16166 indivíduos, sendo que 1778 tiveram o diagnóstico de insuficiência cardíaca no momento da admissão e encontravam-se em classe funcional Killip II ou III. Foi observado que a presença de IC na admissão foi relacionada significativamente à maior mortalidade durante o período de hospitalização e também nos seis meses seguintes⁽⁵⁵⁾.

Não foi encontrado na literatura qualquer estudo que analisasse uma estratificação de risco levando em conta apenas os pacientes em Killip I ou Killip II. Essa observação tem interesse uma vez que a grande maioria dos pacientes internados devido à SCA não apresenta as classes funcionais mais avançadas, Killip III ou Killip IV. É possível que ao se excluir esses pacientes com IC grave, sabidamente determinante de mau prognóstico, possam ser identificados outros fatores relevantes na estratificação de risco na SCA.

Estudos recentes mostraram os vários preditores de mortalidade e outros desfechos desfavoráveis na SCA. Via de regra, a mortalidade é expressamente aumentada quando os pacientes apresentam insuficiência cardíaca ou estão em classe funcional III e IV da classificação de Killip. Isto é, nessa situação, o paciente tem elevado risco de morte, independentemente de outros fatores^(39, 56, 57).

No entanto, é possível identificar em muitos estudos que, mesmo na presença de estertores pulmonares, como manifestação isolada de IC (classe funcional II de Killip) já ocorre prejuízo significativo da sobrevida após o IAM. Sabe-se que durante a isquemia miocárdica, uma causa importante de congestão pulmonar é a disfunção diastólica isolada, quando a função sistólica está preservada e não há necrose de grande área do miocárdio.

Portanto, é importante estabelecer critérios de estratificação de risco em pacientes com SCA, que se apresentam sem sinais de IC ou apenas com crepitações pulmonares e na ausência de edema agudo de pulmão ou falência hemodinâmica.

A maioria dos estudos que avaliaram os fatores preditores de risco de desfechos desfavoráveis após SCA incluiu pacientes com apenas uma das formas, AI/IAMSSST ou IAMST. Isso pode ter ocorrido pelo fato do estudo GRACE ter mostrado que o risco de eventos foi mais associado com as alterações do segmento ST do que o tipo de SCA⁽⁵⁸⁾. No entanto, parece razoável assumir que o tipo de SCA possa guardar associação com desfechos em pacientes internados devido à isquemia miocárdica. Portanto, essa variável deveria ser considerada como um dos critérios de risco, precocemente, no momento da internação.

Um aspecto relevante e que tem sido recentemente abordado na literatura diz respeito às diferenças apresentadas entre homens e mulheres quando desenvolvem SCA. Vários trabalhos relatam mortalidade elevada entre mulheres que sofrem IAM^(59, 60), porém outros trabalhos relatam não haver nenhuma diferença entre sexos⁽⁶¹⁾.

Alguns autores⁽⁵⁹⁾ acham que as diferenças encontradas entre os sexos devem-se ao fato de as mulheres receberem tratamento menos agressivo durante a internação hospitalar e também após a alta. Outros estudos⁽⁶¹⁾ mostraram que após ajustes em relação à idade, co-morbidades e severidade da doença, as diferenças desapareceram ou, pelo menos, foram atenuadas.

Em resumo, a apresentação clínica dos pacientes que são internados com SCA é bastante variável e tem implicação direta no risco de desfechos desfavoráveis. Além disso, as

opções terapêuticas são diversas, complexas, algumas de risco e de custos elevados. Finalmente, existem poucos dados nacionais relativos a critérios de estratificação de risco s nesses pacientes.

1.2. Hipótese

Diante do exposto, formulou-se a hipótese de que o conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais, obtidas na internação, pode prever desfechos desfavoráveis no paciente com síndrome coronária aguda e em classes funcionais de Killip I ou II.

1.3. Objetivo primário

Identificar variáveis clínicas, laboratoriais e anatômicas coronarianas associadas ao risco de desfechos desfavoráveis em pacientes internados com síndrome coronariana aguda e em classes funcionais Killip I ou II.

1.4. Objetivos secundários

- 1- Descrever as alterações clínicas e laboratoriais precoces nesses pacientes;
 - 2- Identificar as diferenças clínicas, laboratoriais e de lesão coronariana associadas ao gênero.
-



**Casuística
e
Método**

2. Casuística e Método

Trata-se de estudo observacional prospectivo e longitudinal. O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu com parecer favorável (OF213/2004-CEP).

2.1. Definições e critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos foram baseados nas orientações publicadas pela American Heart Association⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Angina instável/Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST: síndrome clínica que é geralmente, porém nem sempre, causada por doença coronariana aterosclerótica e está associada ao elevado risco de morte e infarto do miocárdio subsequente. É caracterizada quando há depressão do segmento ST ou proeminente inversão da onda T no eletrocardiograma (ECG), e/ou alteração dos marcadores de necrose miocárdica sem alterações do ECG associada à dor torácica ou equivalente anginoso⁽⁶²⁾.

Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST: termo usado quando há evidências de necrose miocárdica e exame clínico compatível com sinais de isquemia miocárdica. O diagnóstico de IAMST é firmado diante da evidência clínica da doença acompanhada de pelo menos um dos seguintes fatores⁽⁶⁴⁾:

- elevação dos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (preferencialmente troponina) com, pelo menos, um valor acima do limite superior de referência
- sintomas de isquemia
- alterações eletrocardiográficas indicadoras de isquemia ou novo bloqueio de ramo esquerdo no ECG
- desenvolvimento de onda Q de necrose no ECG

Insuficiência cardíaca: síndrome clínica complexa resultante de qualquer alteração estrutural cardíaca que compromete a ejeção ou o enchimento do ventrículo⁽⁶⁵⁾, que se manifesta clinicamente pela intolerância ao exercício físico, sinais de congestão pulmonar ou sistêmica e sinais de ativação neuro-humoral.

2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda (sem supradesnivelamento de ST e com supradesnivelamento de ST) diagnosticada até quarenta e oito horas após o início dos sintomas. As admissões ocorreram na Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro e na Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de março de 2003 a dezembro de 2006.

2.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que tiveram o início dos sintomas há mais de 48h. Também foram excluídos os pacientes que receberam classificação III e IV de Killip.

2.4. Desenho do estudo

Após o diagnóstico da SCA e aplicados os critérios de exclusão, a casuística foi composta por 377 casos. Os pacientes passaram por avaliação clínica e laboratorial, seguindo-se a rotina padronizada por protocolos implantados nas Unidades de Terapia Intensiva da Faculdade de Medicina de Botucatu para o atendimento dos pacientes com SCA. Em nenhum momento houve intervenção do pesquisador quanto à condução de cada caso.

2.4.1. Variáveis clínicas avaliadas:

- Antecedentes de risco cardiovascular (Diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade, tabagismo, história pregressa de SCA)
 - Peso
 - Altura
 - Pressão arterial sistêmica
 - Classificação de Killip
 - Reperusão química ou mecânica: nesse caso foram considerados apenas os pacientes com IAMST
 - Drogas utilizadas na internação: betabloqueadores, inibidores de angiotensina (IECA) e estatinas
-

Pelo menos um antiagregante plaquetário foi utilizado em todos os casos. No caso específico do antecedente de dislipidemia, consideraram-se além do status referido pelo paciente, as informações coletadas do prontuário. Isto é, havendo registro prévio de perfil lipídico alterado, o paciente era considerado como portador de dislipidemia, ainda que negasse a condição.

2.4.2. Variáveis bioquímicas avaliadas:

- Glicemia no momento da admissão
- Marcadores de isquemia miocárdica: troponina T ou I creatinoquinase fração MB (CK-MB)
- Creatinina sérica

2.4.3. Variáveis eletrocardiográficas avaliadas:

- Ritmo cardíaco
- Segmento ST
- Comprometimento da parede ventricular e extensão da lesão

2.4.4. Variáveis angiográficas:

- Artérias comprometidas: coronária descendente anterior, coronária direita e coronária circunflexa
- Grau de obstrução de cada artéria comprometida: $< 60\%$ ou $\geq 60\%$
- Procedimento realizado no momento do exame: angioplastia e/ou implante de stent.

Ramos importantes dessas artérias foram classificados como equivalentes à artéria principal.

2.5. Desfechos

Após seis meses do evento inicial, foram avaliados os seguintes desfechos clínicos: óbito de qualquer causa, desenvolvimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, novas internações devido a doenças cardiovasculares. Essas informações foram

coletadas por meio do estudo dos prontuários dos pacientes ou por busca telefônica. Os desfechos foram analisados de forma isolada.

2.6. Análise estatística

Concluída a coleta dos dados realizou-se análise exploratória dos fatores e variáveis observadas. As diferenças entre médias foram avaliadas pelo teste t de Student e as diferenças entre proporções pelo teste do χ^2 . A análise de regressão logística multivariada foi realizada para avaliar os indicadores de maior risco de desfechos desfavoráveis. Todas as variáveis foram incluídas nessa análise independente da probabilidade de associação com desfechos devido ao acaso, na análise exploratória. Na análise da regressão logística multivariada o tipo de SCA foi considerado como uma das variáveis. Nesse caso, consideraram-se apenas dois tipos: IAMST e AI/IAMSSST. Em todas as análises foi considerado o nível de significância $p < 0,05$. Também foi realizada a análise de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre o risco de maior classe de Killip e o sexo, a parede anterior, os antecedentes de HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, obesidade e o uso de betabloqueador na internação.



Resultados

3. Resultados

Durante o período de seguimento, sete pacientes perderam contato com o serviço e foram excluídos das análises. Portanto, foram incluídos 370 pacientes consecutivos, sendo que 224 eram do sexo masculino e 146 do sexo feminino ($p < 0,001$). Na Tabela 1 são apresentadas as características gerais da população estudada.

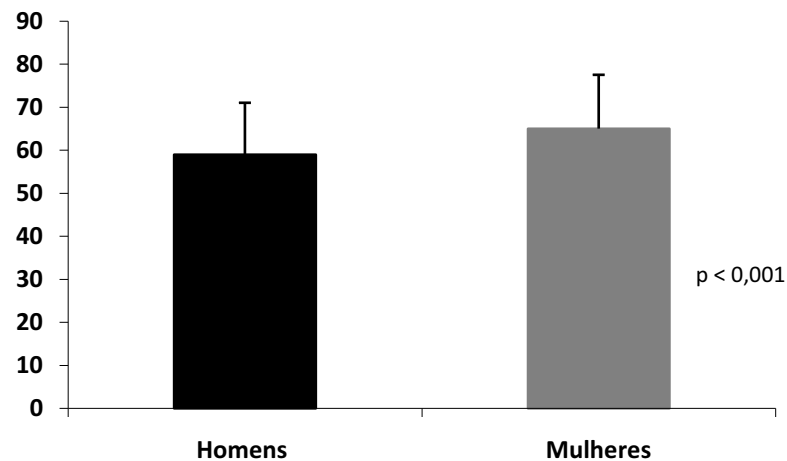
Tabela 1. Características gerais da população estudada

Características	Total	Homens	Mulheres	p
n	370	224	146	<0,001
Idade (anos)	62 ± 12,6	59 ± 12	65 ± 12,5	<0,001
Tipo de evento				
AI	124 (33,5%)	69 (30,8%)	55 (37,7%)	
IAMSSST	122 (33,0%)	73 (32,6%)	49 (33,6%)	
IAM_ST	124 (33,5%)	82 (36,6%)	42 (28,8%)	
Reperusão	124 (34,3%)	84 (37,5%)	43 (29,5%)	0,236
Fatores de risco				
HAS	263 (71%)	143 (63,8%)	120 (82,2%)	<0,001
Diabetes melito	122 (33%)	58 (25,8%)	64 (43,8%)	<0,001
Tabagismo	208 (56,2%)	147 (65,6%)	61 (41,8%)	<0,001
Dislipidemia	165 (44,6%)	85 (37,9%)	80 (54,8%)	0,001
Obesidade	134 (36,2%)	73 (32,6%)	61 (41,8%)	0,022
Evento prévio	130 (35,1%)	79 (35,3%)	51 (34,9%)	0,947
Parede comprometida				
Anterior	188	114	74	0,907
Inferior	108	70	38	0,324
Killip II	72 (19,5%)	40 (17,8%)	32 (21,9%)	0,002
PAS (mmHg)	130 ± 23,5	130 ± 25	130 ± 25	0,930
PAD (mmHg)	77 ± 14,8	79,5 ± 14,5	74,5 ± 15	0,003
Marcador de necrose	241 (65,1%)	152 (67,8%)	90 (61,6%)	0,177
Glicose (g/dL)	124 ± 55,6	120 ± 54	131 ± 58	0,06
Creatinina (g/dL)	1,30 ± 1,116	1,39 ± 1,34	1,14 ± 0,76	0,024
Medicação utilizada				
Betabloqueador	271 (73,2%)	172 (76,8%)	99 (67,8%)	0,042
IECA	288 (78,6%)	176 (78,6%)	112 (76,7%)	0,632
Estatina	208 (56,2%)	122 (54,5%)	86 (58,9%)	0,398
Estudo angiográfico				
n	348	213	135	
Lesão em DA > 60%	243 (69,8%)	150 (70,4%)	93 (68,9%)	0,680
Lesão em CD > 60%	180 (51,7%)	112 (52,9%)	68 (50,4%)	0,658
Lesão em CX > 60%	160 (46,0%)	96 (45,1%)	64 (47,4%)	0,675

AI: angina instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAM_ST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; DA: artéria coronária descendente anterior; CD: artéria coronária direita; CX: artéria coronária circunflexa.

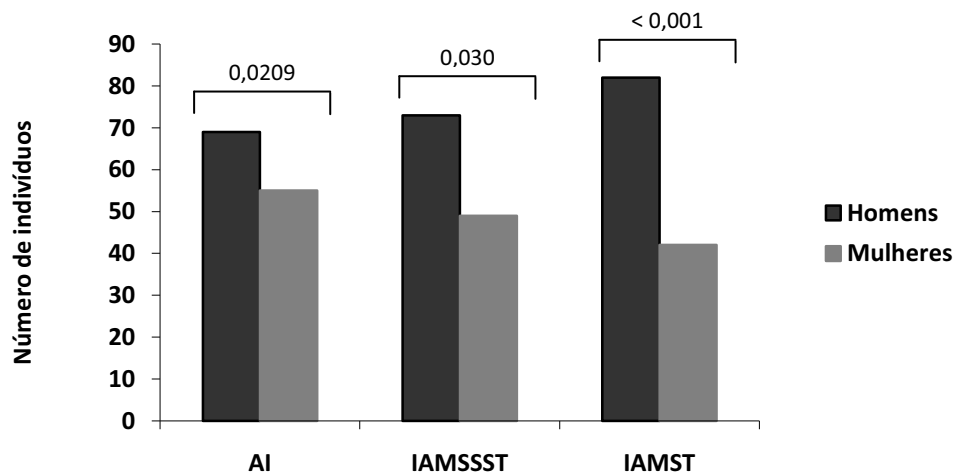
A idade média (média \pm desvio padrão) dos homens foi menor em relação à das mulheres (59 ± 12 anos e $65 \pm 12,5$ anos respectivamente, $p < 0,001$, gráfico 1).

Gráfico 1. Idade vs. Sexo



Considerando-se toda a casuística, o evento diagnosticado na internação foi AI em 33,7% ($n = 124$), IAMSSST em 32,6% ($n = 122$) e IAMST em 33,7% ($n = 124$). No momento da admissão hospitalar, os diagnósticos de AI, IAMSSST e IAMST, entre os homens, foram efetuados em 69 (18,6%), 73 (19,7%) e 82 (22,1%) indivíduos, respectivamente. Entre as mulheres, os mesmos diagnósticos foram efetuados em 55 (14,8%), 49 (13,2%) e 42 (11,4%) casos, respectivamente (gráfico 2, $p = 0,236$).

Gráfico 2. Diagnóstico da Síndrome Isquêmica Aguda



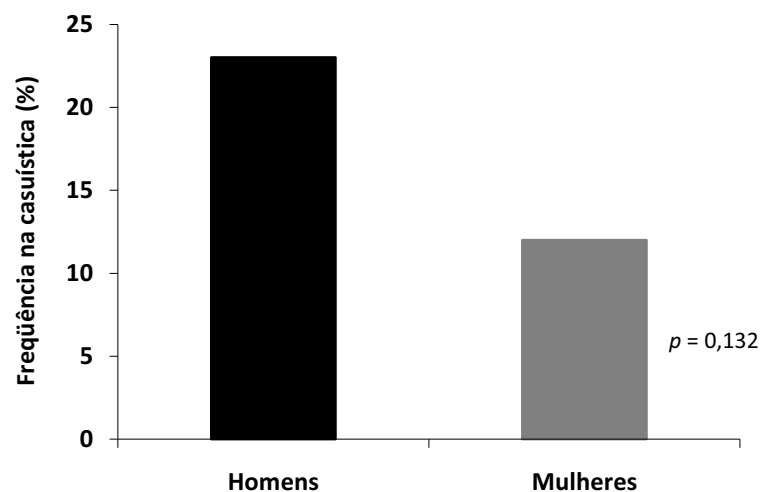
O tratamento da artéria culpada na internação ocorreu em 3,2% dos pacientes com AI (n = 4), 35,8% com IAMSSST (n = 43) e 64,5% dos pacientes com IAMST (n = 80). Esse resultado sugere que 1/3 dos pacientes com IAMST não chegam ao hospital no período ideal para a realização da revascularização.

Houve elevação dos marcadores de lesão miocárdica em 63% da casuística (n = 241). Nesses pacientes, a coronária culpada foi tratada em 52% dos casos (n = 125) e os demais (n = 116) não foram submetidos a qualquer método de reperfusão. Na ausência de elevação de marcador de necrose (125 casos), a coronária culpada não foi tratada em 98% dos casos. Essa informação foi perdida em quatro casos.

A regressão logística mostrou que a ausência de elevação de marcador de necrose miocárdica reduziu em 7,7 vezes a chance de haver a opção por revascularização na internação (OR: 0,13; IC95%: 0,064 - 0,265; $p < 0,001$).

A reperfusão química ou mecânica foi opção terapêutica em 23% dos homens (n = 55) e 12% das mulheres (n = 17) como mostra o gráfico 3 ($p = 0,132$).

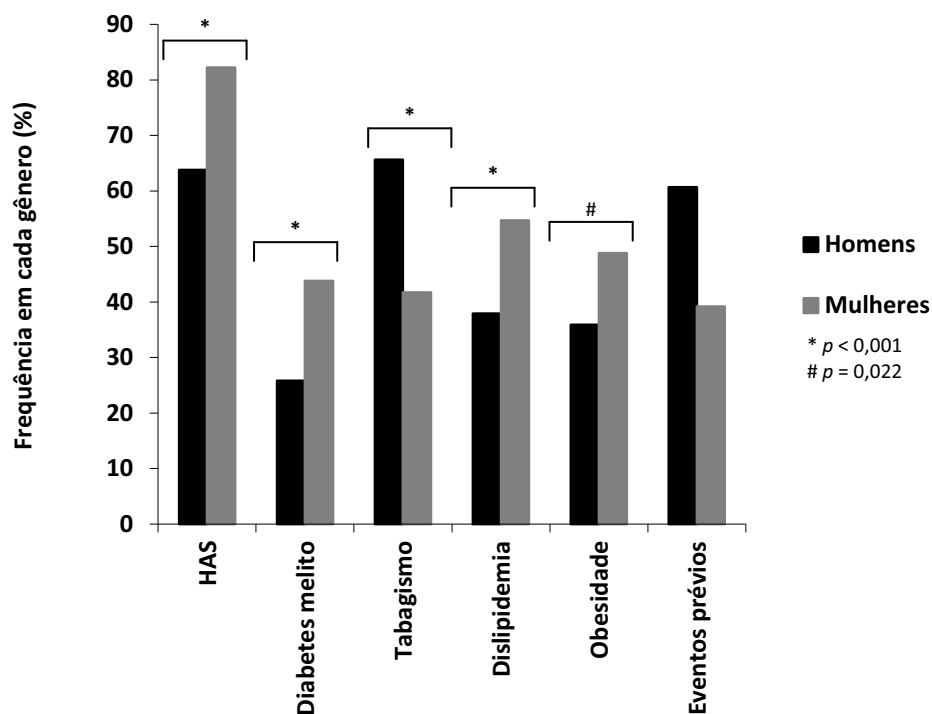
Gráfico 3. Reperfusão da artéria culpada



A distribuição dos fatores de risco cardiovascular, na casuística estudada, é apresentada no gráfico 4. Observou-se que 71% dos pacientes (n = 263) referiam hipertensão arterial. Entre os homens 63,8% referiram o antecedente e entre as mulheres 82% ($p < 0,001$). O diabetes melito foi referido por 33% da população (n = 122), sendo que

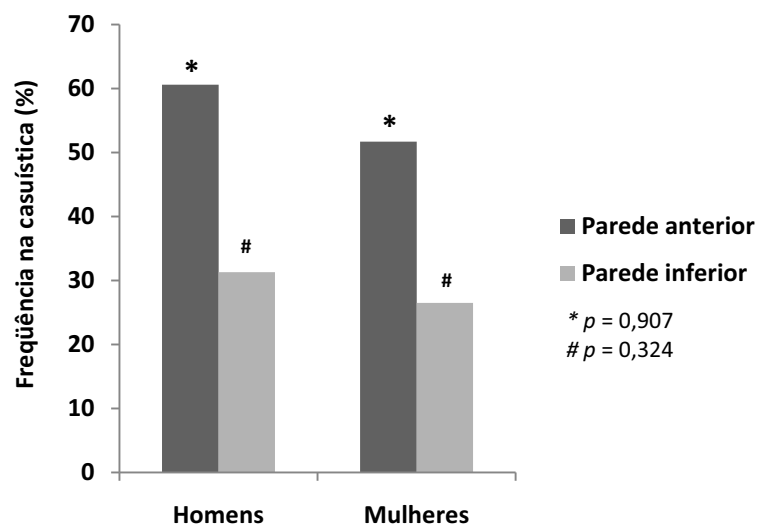
entre todos os homens 25,8% (n = 58) eram diabéticos, e entre todas as mulheres 43,8% (n = 64) eram diabéticas. Em relação ao tabagismo, 208 indivíduos referiam fumar, representando 56,2% da casuística. Dentre os homens, 65,6% (n = 147) eram fumantes e dentre as mulheres, 41,7% (n = 61) apresentaram esse fator de risco. A dislipidemia foi referida por 44,6% da população estudada (n = 165), representando 37,9% dos homens (n = 85) e 54,7% das mulheres (n = 80). Entre todos os indivíduos, 40,9% eram obesos (n = 134). Em relação ao sexo, a obesidade foi constatada em 36% dos homens (n = 73) e 48,8% das mulheres (n = 61). A presença de eventos coronarianos prévios foi referida em 35,1% de toda a população (n = 130). Em relação ao sexo, 60,7% dos homens (n = 79) e 39,2% das mulheres (n = 51) já haviam apresentado episódio anterior de síndrome isquêmica aguda ($p = 0,947$). Houve diferenças estatisticamente significantes entre homens e mulheres quanto aos fatores hipertensão arterial ($p < 0,001$), DM ($p < 0,001$), tabagismo ($p < 0,001$) e dislipidemia ($p < 0,001$). A obesidade foi mais freqüente entre as mulheres ($p = 0,022$).

Gráfico 4. Fatores de risco cardiovascular



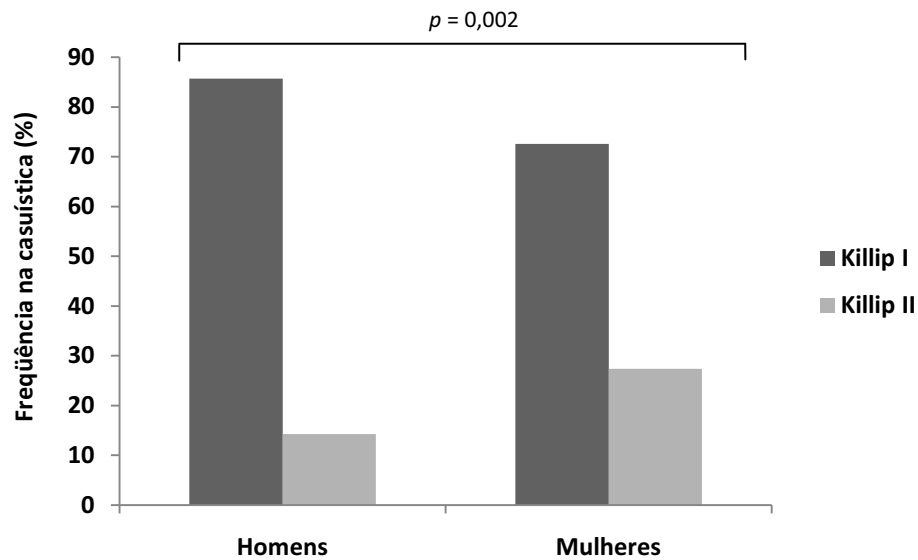
No momento da internação hospitalar foi avaliado o comprometimento das paredes anterior e inferior pelo eletrocardiograma. Em toda a população estudada, 51,3% dos indivíduos ($n = 188$) apresentaram comprometimento da parede anterior, sendo 31,1% ($n = 114$) homens e 20,2% mulheres ($n = 74$). O comprometimento da parede anterior e inferior entre os homens foi de 60,6% ($n = 114$) e 31,3% ($n = 70$), respectivamente. Entre as mulheres, o comprometimento da parede anterior e inferior foi de 51,7% ($n = 74$) e 26,5% ($n = 38$), respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa associada ao gênero (gráfico 5, $p = 0,907$ e $p = 0,324$, respectivamente).

Gráfico 5. Parede comprometida



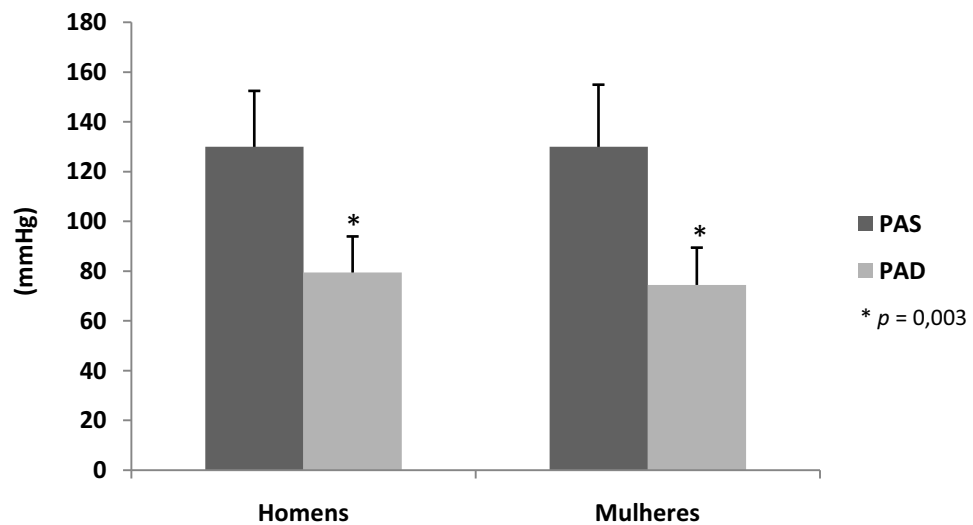
Na avaliação clínica inicial dos pacientes do sexo masculino, foi possível identificar que 85,7% dos homens ($n = 192$) não apresentavam sinais de insuficiência cardíaca (Killip I), enquanto que 14,3% receberam a classificação de Killip II. Entre as mulheres, 72,6% dos casos ($n = 106$) receberam a classificação Killip I e 27,4% ($n = 40$) Killip II ($p = 0,002$; mulheres vs. homens, gráfico 6).

Gráfico 6. Classificação de Killip no momento da internação



Não houve diferença associada ao gênero quanto ao valor da PAS ($130 \pm 22,5$ mmHg vs. 130 ± 25 mmHg, $p = 0,93$). No entanto, os homens apresentaram PAD mais elevada ($79,5 \pm 14,5$ mmHg vs. $74,5 \pm 15$ mmHg; $p = 0,003$; gráfico 7).

Gráfico 7. Pressão arterial na internação



A avaliação laboratorial identificou alteração de marcadores de lesão miocárdica (gráfico 8, A) em 62,8% dos homens (n = 152) e 37,1% das mulheres (n = 90), sem significância estatística ($p = 0,177$). A glicemia, no momento da admissão hospitalar, foi de 120 ± 54 g/dL entre os homens e 131 ± 58 g/dL entre as mulheres ($p = 0,06$, gráfico 8 B). A creatinina plasmática foi mais elevada entre os homens ($1,39 \pm 1,34$ g/dL vs. $1,14 \pm 0,76$ g/dL; $p = 0,024$, gráfico 8 C).

Gráfico 8. Variáveis bioquímicas

Gráfico 8.A. Marcadores de lesão

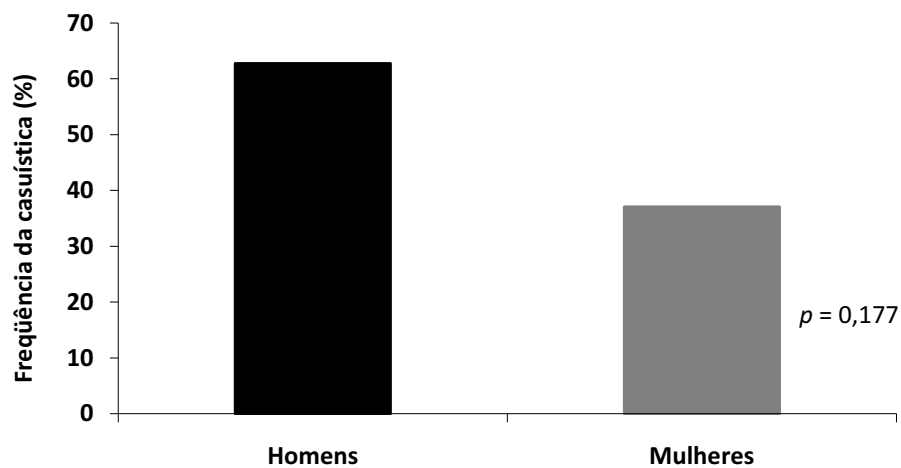


Gráfico 8.B. Glicose no momento da admissão

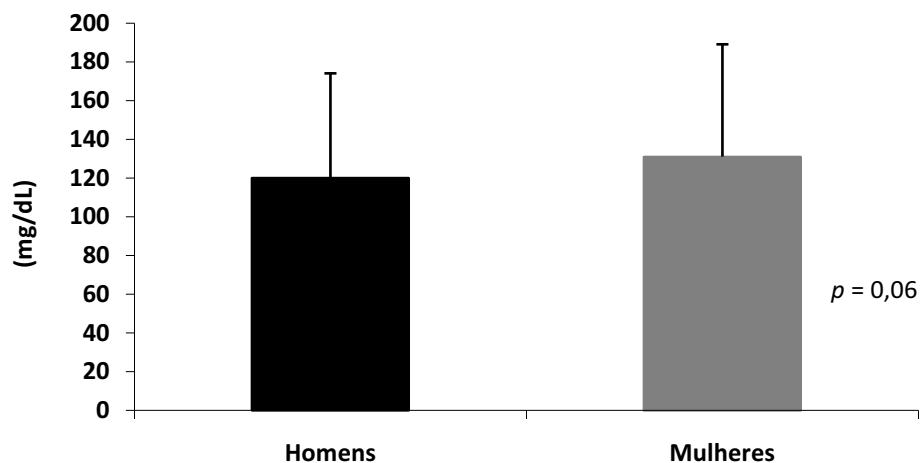
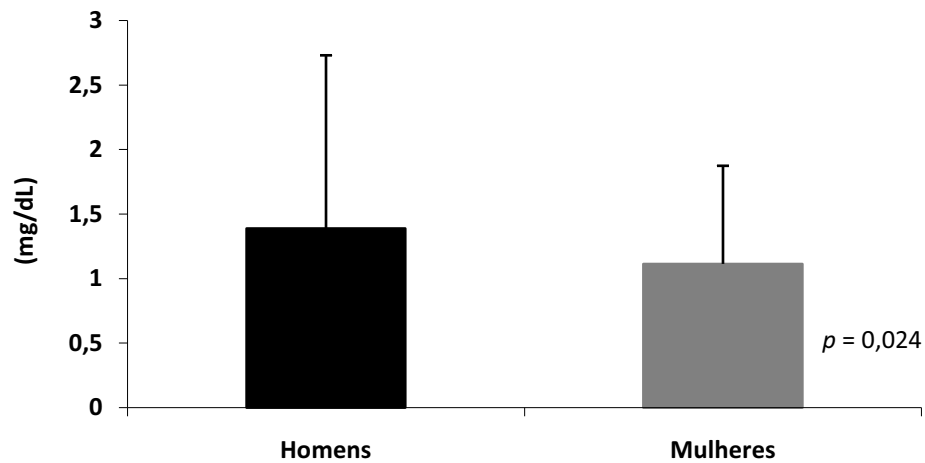
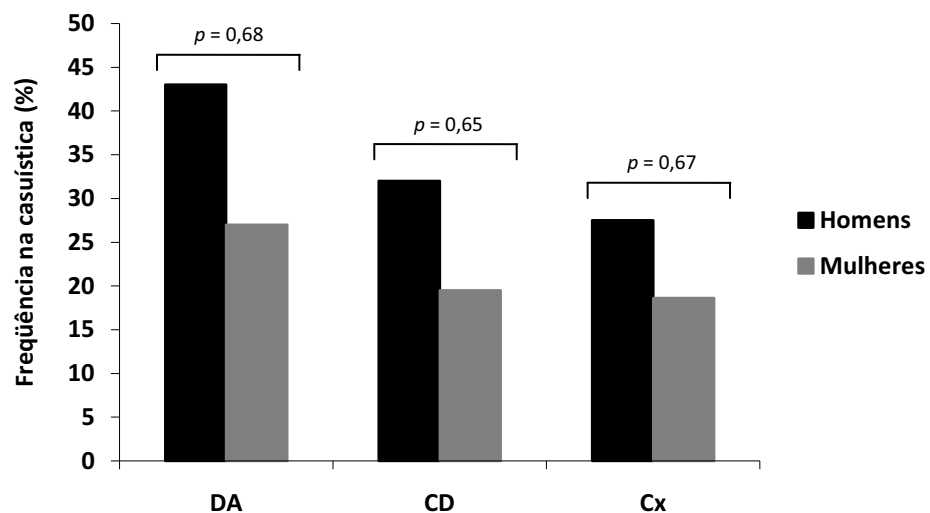


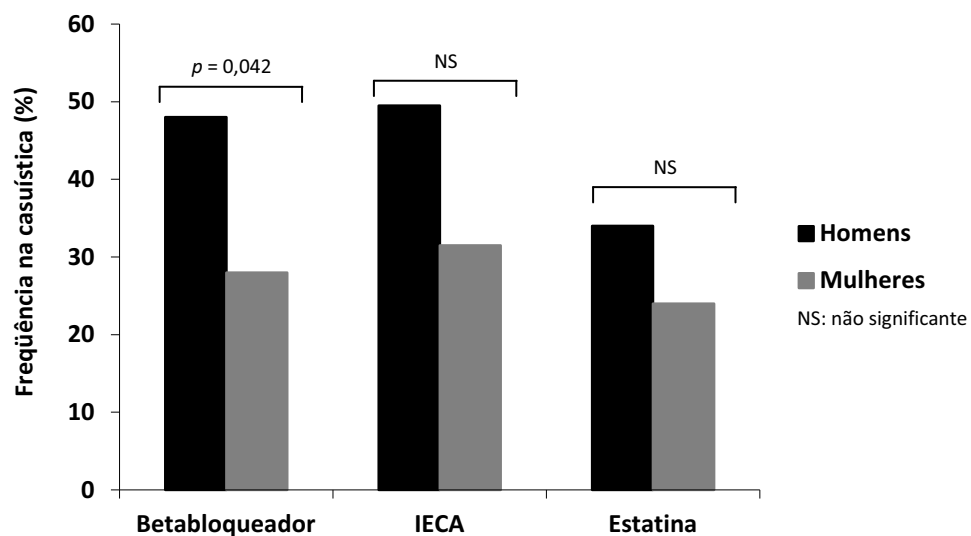
Gráfico 8.C. Creatinina sérica no momento da admissão

Nessa casuística, 69,8% dos pacientes apresentaram lesão $\geq 60\%$ em DA, sendo 43% homens ($n = 150$) e 27% mulheres ($n = 93$). Essa lesão em CD foi observada em 51,7% dos casos, sendo 32% homens ($n = 112$) e 19,5% mulheres ($n = 68$). A CX apresentou lesão $\geq 60\%$ em 46% dos casos, sendo 27,5% homens ($n = 96$) e 18,6% mulheres ($n = 64$). Não houve diferença entre os sexos quanto à gravidade e distribuição das placas de aterosclerose (gráfico 9).

Gráfico 9. Lesão da artéria coronária $\geq 60\%$ 

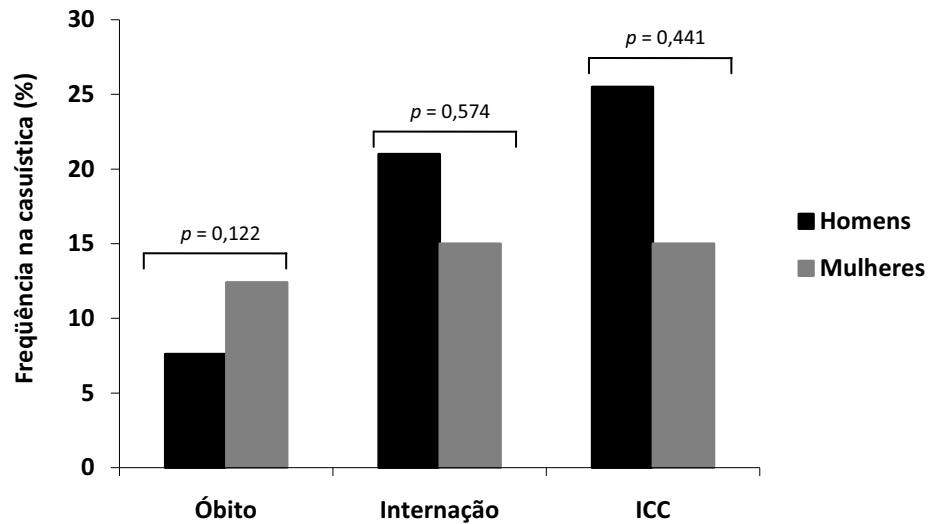
Na casuística, 76% dos pacientes receberam betabloqueador, sendo 48% homens ($n = 172$) e 28% mulheres ($n = 99$). A proporção de mulheres que receberam betabloqueador foi significativamente menor que a dos homens. Isto é, considerando-se somente as mulheres, 30% não toleraram essa droga, enquanto que entre os homens, 205 não puderam receber o betabloqueador ($p = 0,042$). Oitenta e um por cento dos pacientes receberam IECA (175 homens e 112 mulheres), sem diferença estatística entre os sexos. Somente 50% dos pacientes foram medicados com estatinas na internação, sem diferença entre os sexos (gráfico 10).

Gráfico 10. Medicamentos utilizados durante a internação



A análise dos desfechos clínicos, durante os seis meses após o evento inicial, mostrou 17 óbitos entre os homens (7,6%) e 18 entre as mulheres (12,4%; $p = 0,122$). Além disso, 21% dos homens ($n = 77$) e 15% ($n = 54$) das mulheres necessitaram de internação posterior devido ao evento cardiovascular ($p = 0,57$). O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, no período de acompanhamento, ocorreu em 25,5% dos homens ($n = 94$) e 15% das mulheres ($n = 55$), sem significância estatística (gráfico 11).

Gráfico 11. Desfechos clínicos em seis meses de seguimento, segundo o sexo



A tabela 2 ilustra a regressão logística multivariada para análise do risco de classe funcional Killip II, incluindo as variáveis: o gênero, o comprometimento de parede anterior, os antecedentes de HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, obesidade, assim como o uso do betabloqueador na internação. Houve associação independente entre classe funcional e gênero, dislipidemia e betabloqueador. O sexo feminino aumentou o risco de classe funcional Killip II na internação (OR: 1,91; IC95%: 1,01 – 3,59; $p = 0,044$). A ausência de dislipidemia aumentou o risco para classe funcional Killip II (OR: 2,88; IC95%: 1,47 – 5,63; $p = 0,002$). A impossibilidade do uso de betabloqueador aumentou o risco de classe funcional Killip II (OR: 2,89; IC95%: 1,51 – 5,27; $p = 0,001$). A ausência de HAS foi fator de proteção, com significância marginal (OR: 0,47; IC95%: 0,22 - 1,01; $p = 0,055$). Quando o modelo foi ajustado para a idade (tabela 3), desapareceu a associação entre sexo feminino e risco de classe Killip II (OR: 1,79; IC95%: 0,94 – 3,42; $p = 0,077$). Permaneceram as associações independentes com a ausência de dislipidemia (OR: 2,80; IC95%: 1,42 – 5,50; $p = 0,003$) e com a intolerância ao betabloqueador (OR: 2,66; IC95%: 1,38 – 5,13; $p = 0,003$). Para cada ano a mais na idade, houve um acréscimo de 3% no risco de classe funcional Killip II, no momento da internação (OR: 1,03; IC95%: 1,01 – 1,06; $p = 0,017$).

Considerando-se apenas as mulheres, houve associação entre classe funcional e ausência de dislipidemia (OR: 2,83; IC95%: 1,18 – 6,78; $p = 0,020$) e intolerância ao betabloqueador (OR: 2,69; IC95%: 1,15 – 6,25; $p = 0,022$). Essas associações se mantiveram, mesmo quando o modelo foi ajustado para a idade. Considerando-se somente os homens nenhuma das variáveis foi associada com maior risco de Killip II no modelo sem ajuste ou com ajuste para a idade.

Tabela 2. Modelo de regressão logística para explicar risco de classe funcional Killip II no momento da internação

<i>Variável</i>	<i>Categoria</i>	<i>OR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>p</i>
Gênero	F/M	1,91	(1,01 – 3,59)	0,018
Parede anterior	Não/Sim	0,70	(0,37 – 1,30)	0,264
HAS	Não/Sim	0,47	(0,22 – 1,01)	0,016
DM	Não/Sim	0,66	(0,34 – 1,27)	0,245
Tabagismo	Não/Sim	1,11	(0,59 – 2,07)	0,730
Dislipidemia	Não/Sim	2,88	(1,47 – 5,63)	0,002
Obesidade	Não/Sim	0,63	(0,33 – 1,22)	0,174
Betabloqueador	Não/Sim	2,89	(1,51 – 5,27)	0,001

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito

Tabela 3. Modelo de regressão logística para explicar risco de classe funcional Killip II no momento da internação, corrigido para a idade

<i>Variável</i>	<i>OR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>p</i>	
Idade (anos)	1,03	(1,01-1,06)	0,017	
Gênero	F/M	1,79	(0,94 – 3,42)	0,077
Parede anterior	Não/Sim	0,71	(0,38 – 1,33)	0,287
HAS	Não/Sim	0,54	(0,25 – 1,18)	0,124
DM	Não/Sim	0,74	(0,38 – 1,43)	0,367
Tabagismo	Não/Sim	0,88	(0,45 – 1,70)	0,698
Dislipidemia	Não/Sim	2,80	(1,42 – 5,50)	0,003
Obesidade	Não/Sim	0,57	(0,30 – 1,11)	0,098
Betabloqueador	Não/Sim	2,66	(1,38 – 5,13)	0,003

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito

Na tabela 4 são apresentadas as variáveis relacionadas ao desfecho internação. A angina instável ou IAMSSST, os antecedentes de dislipidemia e eventos cardiovasculares anteriores, assim como a obstrução da luz da artéria coronária circunflexa $\geq 60\%$ foram fatores de risco para internações subseqüentes ao evento atual.

O fator idade e a classe funcional Killip I e II foram fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (tabela 5). A porcentagem de eventos entre os indivíduos com classe Killip I foi de 37% e entre aqueles com classe II foi de 54% ($p = 0,008$). O desfecho óbito foi observado em 7,4% dos pacientes em classe I e 18% dos pacientes em classe II ($p = 0,006$).

Tabela 4. Fatores de risco para o desfecho Internação

<i>Variável</i>	<i>OR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>p</i>
IDADE (anos)	1,01	(0,99 – 1,03)	0,264
SEXO	0,88	(0,57 – 1,36)	0,574
PESO	1,00	(0,99 – 1,02)	0,942
IMC	1,00	(0,95 – 1,06)	0,884
Tipo de evento	0,73	(0,56 - 0,95)	0,022
Reperusão	0,73	(0,46 - 1,16)	0,196
HAS	1,42	(0,88 – 2,31)	0,152
Diabetes melito	1,42	(0,91 – 2,23)	0,123
Tabagismo	0,83	(0,54 – 1,28)	0,399
Dislipidemia	1,73	(1,12 – 2,66)	0,013
Obesidade	1,06	(0,67 – 1,67)	0,814
Evento prévio	2,03	(1,30 – 3,16)	0,002
Parede anterior	0,96	(0,62 – 1,47)	0,834
Parede inferior	1,03	(0,65 – 1,65)	0,898
PAS	1,00	(0,99 – 1,01)	0,831
PAD	1,00	(0,99 – 1,02)	0,884
Diagnóstico de HAS	1,43	(0,93 – 2,20)	0,108
Killip	1,39	(0,82 – 2,35)	0,224
Marcador	0,72	(0,46 – 1,12)	0,143
Glicemia	1,00	(0,99 – 1,00)	0,394
Creatinina	2,34	(0,73 – 7,54)	0,154
Betabloqueador	1,22	(0,73 – 2,04)	0,451
IECA	0,63	(0,37 – 1,07)	0,085
Sinvastatina	0,93	(0,60 – 1,44)	0,749
DA_cat	0,99	(0,61 – 1,59)	0,954
CD_cat	1,33	(0,85 – 2,06)	0,208
CX_cat	1,64	(1,06 – 2,55)	0,027

OD: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima de conversão; DA_cat: coronária descendente anterior categorizada; CD_cat: coronária direita categorizada; CX_cat: coronária circunflexa categorizada.

Tabela 5. Fatores de risco para o desfecho Insuficiência Cardíaca

<i>Variável</i>	<i>OR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>p</i>
IDADE (anos)	1,02	(1,00 – 1,03)	0,065
SEXO	1,18	(0,77 – 1,81)	0,441
PESO	1,00	(0,98 – 1,01)	0,561
IMC	0,98	(0,94 – 1,04)	0,563
Tipo de evento	0,94	(0,73 – 1,22)	0,659
Reperusão	1,23	(0,79 – 1,90)	0,355
HAS	1,01	(0,64 – 1,60)	0,962
Diabetes melito	1,41	(0,91 – 2,18)	0,129
Tabagismo	0,96	(0,63 – 1,45)	0,832
Dislipidemia	0,97	(0,64 – 1,48)	0,894
Obesidade	0,78	(0,50 – 1,23)	0,282
Evento prévio	1,08	(0,70 – 1,66)	0,738
Parede anterior	1,30	(0,86 – 1,98)	0,219
Parede inferior	1,13	(0,71 – 1,78)	0,606
PAS	1,00	(0,99 – 1,01)	0,874
PAD	0,99	(0,97 – 1,00)	0,086
Diagnóstico de HAS	0,90	(0,59 – 1,38)	0,639
Killip	2,01	(1,19 – 3,38)	0,009
Marcador	0,89	(0,58 – 1,38)	0,614
Glicemia	1,00	(1,00 – 1,00)	0,637
Creatinina	0,47	(0,08 – 2,65)	0,392
Betabloqueador	1,05	(0,64 – 1,73)	0,843
IECA	0,74	(0,44 – 1,26)	0,265
Sinvastatina	0,88	(0,57 – 1,35)	0,55
DA_cat	1,25	(0,78 – 2,00)	0,359
CD_cat	1,53	(0,99 – 2,35)	0,055
CX_cat	0,96	(0,62 – 1,47)	0,838

OD: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima de conversão; DA_cat: coronária descendente anterior categorizada; CD_cat: coronária direita categorizada; CX_cat: coronária circunflexa categorizada.

A análise dos fatores de risco para o óbito mostrou que a cada ano acrescido à idade, o risco de óbito aumentou em 7%. O antecedente de hipertensão arterial sistêmica (OR: 3,46; IC95%: 1,19 - 10,04; $p = 0,023$), a classe funcional Killip II (OR: 2,75; IC95%: 1,31 - 5,78; $p = 0,007$) e o comprometimento da luz da DA_cat $\geq 60\%$ foram fatores de risco para o óbito (OR: 4,38; IC95%: 1,30 - 14,76; $p = 0,017$). Foram identificados como fatores de proteção a ausência do comprometimento da parede inferior do VE (OR: 0,20; IC95%: 0,06 - 0,67; $p = 0,009$), assim como a tolerância ao uso de betabloqueador (OR: 0,22; IC95%: 0,11 - 0,46; $p < 0,001$) e IECA (OR: 0,44; IC95%: 0,20 - 0,95; $p = 0,037$). O tipo de SCA e

a glicemia na internação foram associados com o óbito em 6 meses, apenas com tendência estatística. Esses resultados são apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Fatores de risco para o desfecho Óbito

<i>Variável</i>	<i>OR</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>P</i>
IDADE (anos)	1,07	(1,04 – 1,10)	< 0,001
SEXO	0,58	(0,29 – 1,17)	0,126
PESO	0,98	(0,95 – 1,01)	0,169
IMC	1,03	(0,94 – 1,12)	0,524
Tipo de evento	0,68	(0,44 – 1,05)	0,082
Reperusão	0,85	(0,40 – 1,80)	0,678
HAS	3,46	(1,19 – 10,04)	0,023
Diabetes melito	1,40	(0,68 – 2,85)	0,361
Tabagismo	1,04	(0,51 – 2,09)	0,923
Dislipidemia	1,35	(0,67 – 2,70)	0,402
Obesidade	1,22	(0,58 – 2,58)	0,593
Evento prévio	1,43	(0,70 – 2,89)	0,323
Parede anterior	1,67	(0,81 – 3,43)	0,161
Parede inferior	0,20	(0,06 – 0,67)	0,009
PAS	1,01	(0,99 – 1,02)	0,331
PAD	1,01	(0,99 – 1,04)	0,221
Diagnóstico de HAS	1,80	(0,89 – 3,64)	0,102
Killip	2,75	(1,31 – 5,78)	0,007
Marcador	0,55	(0,27 – 1,11)	0,097
Glicemia	1,00	(1,00 – 1,01)	0,663
Creatinina	0	(0,00 -1,00)	0,999
Betabloqueador	0,22	(0,11 – 0,46)	< 0,001
IECA	0,44	(0,20 – 0,95)	0,037
Sinvastatina	0,57	(0,28 – 1,17)	0,124
DA_cat	4,38	(1,30 – 14,76)	0,017
CD_cat	0,86	(0,41 – 1,79)	0,684
CX_cat	1,47	(0,70 – 3,08)	0,309

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IECA: inibidor da enzima de conversão; DA_cat: coronária descendente anterior categorizada; CD_cat: coronária direita categorizada; CX_cat: coronária circunflexa categorizada.



Discussão

4. Discussão

O presente estudo teve por objetivo analisar variáveis clínicas e laboratoriais, obtidas nas primeiras quarenta e oito horas após o início dos sintomas compatíveis com a SCA, que isoladas ou associadas, podem predizer desfechos clínicos desfavoráveis nos pacientes em classes funcionais de Killip I ou II. Mostrou-se que a presença de Killip II, diagnóstico prévio de hipertensão arterial, lesão em DA $\geq 60\%$ ou intolerância ao uso de betabloqueador ou IECA, aumentaram o risco de óbito. Também observou-se que as mulheres têm maior chance de se apresentarem em classe funcional Killip II, provavelmente, devido à idade. Além disso, o tipo de SCA não foi associado ao maior risco de insuficiência cardíaca ou morte.

Os pacientes em classe funcional Killip III e IV não foram incluídos na casuística pelo fato de já haver na literatura informações suficientes, indicando o alto risco de morte nesses pacientes. Além disso, em nosso centro de atendimento, a grande maioria dos pacientes internados com SCA apresenta-se em classe funcional Killip I ou II. Esse fato reforçou a necessidade da avaliação do perfil dessa população.

4.1. Diferenças relacionadas ao sexo

No presente estudo, houve um número maior de indivíduos do sexo masculino os quais apresentaram idade inferior à das mulheres. Nossos dados estão em acordo com a literatura, mesmo considerando os estudos que incluíram um grande número de indivíduos⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾.

Apesar do número relativamente pequeno de pacientes incluídos, foi possível identificar diferenças relevantes entre os sexos, quanto à frequência de fatores de risco cardiovascular. Nessa casuística, o fator de risco hipertensão arterial foi referido por 71% dos pacientes. Entre todos os homens 67% eram hipertensos e entre todas as mulheres 82%.

A ausência desse antecedente reduziu em 53% o risco de classe funcional Killip II no momento da internação. De forma interessante, esse efeito protetor foi anulado quando o modelo de regressão logística foi ajustado para a idade. Esse resultado sugere que o risco de disfunção ventricular associado ao antecedente de hipertensão arterial sofre influência da idade do paciente.

O INTERHEART Latin American Study publicado em 2007, analisou o impacto dos fatores de risco cardiovasculares da população da América Latina. A distribuição dos casos

quanto ao gênero foi de 74% de homens e 26% de mulheres. Após o ajuste estatístico para a idade, foi verificado que as mulheres eram mais velhas e que o fator hipertensão arterial foi mais prevalente neste sexo, com associação forte para o desenvolvimento de IAM⁽⁷¹⁾. Os achados deste estudo foram semelhantes ao estudo AFIRMAR desenvolvido previamente no Brasil⁽⁷²⁾.

Outro importante fator de risco cardiovascular, o diabetes melito, foi mais frequente nesta casuística, mas sem diferença entre os sexos quanto à glicemia casual no momento da internação. Além disso, a presença desta morbidade não foi associada com risco aumentado de Killip II.

Sabe-se que independentemente da severidade da apresentação clínica, pacientes diabéticos que desenvolvem SCA, evoluem com risco maior de apresentar novos episódios de infarto do miocárdio e morte^(73, 74).

A comparação entre os sexos também evidenciou que o tabagismo foi predominante na população masculina. Este resultado está em acordo com trabalho de outros autores. O uso do tabaco é influenciado pelo contexto histórico e cultural, sendo que em muitos estudos foi observado que as mulheres fumam menos que os homens, porém em algumas sociedades mulheres jovens consomem mais cigarros^(75, 76).

No presente estudo, a dislipidemia foi referida por 44,5% dos indivíduos arrolados, sendo predominante entre as mulheres, havendo diferença estatisticamente significativa entre os sexos.

Estudos experimentais, genéticos e epidemiológicos demonstram que a elevação do LDL-colesterol é um fator causal para o desenvolvimento de doença coronariana⁽⁷⁷⁾. Estudos populacionais bem delineados demonstraram claramente a correlação positiva entre níveis plasmáticos de LDL-colesterol e doença coronariana⁽⁷⁸⁾. Em metanálise publicada no ano de 2003, foi demonstrado que a redução dos níveis circulantes do LDL-colesterol proporciona a diminuição da incidência de eventos coronarianos, sendo que este efeito é mais pronunciado em pacientes com idade superior ou igual a sessenta anos⁽⁷⁹⁾. Em posterior metanálise foi possível verificar que a redução dos níveis de colesterol está proporcionalmente associada à incidência de eventos coronarianos e grandes eventos vasculares⁽⁸⁰⁾.

Registrou-se obesidade em 40,8% dos pacientes, sendo mais predominante entre as mulheres. Parece haver relação direta entre obesidade e doença coronariana. Esta associação seria mediada por outros fatores de risco como o diabetes, a hipertensão e a hipercolesterolemia. Recentemente foi publicado um estudo prospectivo dinamarquês que avaliou a relação entre a obesidade e o estilo de vida da população arrolada e o risco de eventos coronarianos agudos. Durante o período de estudo, cerca de 2% da população desenvolveu SCA. O sobrepeso e a obesidade foram associados com alto risco para SCA. O risco relativo associado à obesidade foi discretamente menor entre os homens, porém o risco absoluto foi significativamente maior no sexo masculino. O índice de massa corpórea foi associado aos fatores de risco como tabagismo, inatividade física e pouca aderência a uma dieta saudável⁽⁸¹⁾.

No presente estudo, a referência de eventos prévios de SCA relacionada ao gênero foi de 60,7% dos homens e 39,2% das mulheres. Estes dados são diferentes dos encontrados na literatura. Um sub-estudo do FRISC II avaliou 1708 homens e 749 mulheres. Neste estudo foi observado que as mulheres apresentaram mais episódios prévios de angina, e os homens apresentaram mais episódios de infarto do miocárdio durante o período de acompanhamento do estudo⁽⁸²⁾.

A avaliação do eletrocardiograma (ECG) permitiu identificar comprometimento da parede ventricular em 51,3% dos pacientes, sem diferença estatística associada ao gênero.

A propedêutica armada foi realizada por meio do estudo hemodinâmico em 213 homens e 135 mulheres. Entre os homens, 43% dos indivíduos apresentaram lesão $\geq 60\%$ em DA, 32% em CD e 27,5% em CX. Já, entre as mulheres, as lesões coronarianas $\geq 60\%$ ocorreram em 27% na DA, 19,5% na CD e 18,5% na CX. Não houve diferença entre os sexos quanto à gravidade e distribuição das placas de aterosclerose.

Um estudo italiano comparando 789 homens com 230 mulheres submetidos à angioplastia primária após IAM observou apenas uma pequena diferença das características angiográficas entre os sexos. As mulheres apresentaram menor número de artérias culpadas em relação aos homens, mas sem significância estatística⁽⁸³⁾. Outro estudo americano publicou resultados semelhantes, porém foi encontrada mortalidade 2,3 vezes maior no sexo feminino⁽⁵⁹⁾.

Pacientes do estudo FRISC II com AI apresentaram diferenças estatísticas em relação ao comprometimento das artérias coronárias. Nesse estudo, as pequenas lesões coronarianas foram mais prevalentes entre as mulheres com diferença estatística significativa. Os homens apresentaram lesões coronarianas mais graves e extensas com predomínio esquerdo e comprometendo dois e três vasos⁽⁸²⁾.

Os dados do registro cardiovascular do American College of Cardiology, publicados recentemente, foram bastante interessantes. Entre os pacientes com angina estável, o risco relativo para doença coronariana foi de 0,34 para as mulheres quando comparadas aos homens. No caso da SCA, o risco relativo ajustado para doença coronariana importante foi de 0,47 para as mulheres quando comparadas aos homens. A mortalidade intra hospitalar foi 1,34 vezes maior entre as mulheres em relação aos homens⁽⁸⁴⁾.

O tratamento farmacológico adequado e a revascularização miocárdica por meio químico ou mecânico têm se mostrado extremamente úteis para a redução da mortalidade em pacientes com IAMST. Na literatura ainda existe dúvida se a redução da mortalidade é semelhante entre homens e mulheres. Vários autores têm estudado as diferenças entre os sexos quanto aos desfechos clínicos, principalmente em relação à mortalidade após a angioplastia primária. Também existe controvérsia em relação à aplicação de métodos de reperfusão em pacientes com AI e IAMST⁽⁷⁰⁾.

No presente estudo, a abordagem terapêutica com reperfusão, considerando-se somente os pacientes com diagnóstico de IAMST, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres. Esta informação é contrária a outros estudos (85), talvez por causa do pequeno número de indivíduos avaliados.

Estudo americano recente, incluindo 598911 pacientes com IAMST registrou que as mulheres eram mais idosas e apresentavam maior número de fatores de risco. Apesar disso, elas tiveram menor chance de serem submetidas à reperfusão miocárdica e à angiografia coronariana⁽⁸⁶⁾.

O estudo CADILLAC mostrou que somente 33% de todas as angioplastias percutâneas em pacientes com SCA foram realizadas em mulheres⁽⁸⁷⁾. Além disso, geralmente, as pacientes eram mais idosas, apresentavam fatores de risco mais graves e tiveram maiores complicações após a APC. Os autores também puderam observar que após o procedimento invasivo as diferenças de mortalidade hospitalar entre os gêneros

diminuíram tornando-se quase semelhantes.

Posteriormente, em 2007 foi publicado um estudo desenvolvido na Suíça que reuniu informações coletadas de 68 hospitais durante o período de 1997 a 2006, onde foram incluídos 20.290 pacientes. Nesse estudo, 28% dos pacientes eram mulheres. Concluiu-se que as mulheres eram mais idosas e apresentavam mais co-morbidades. A chegada ao hospital, após o início dos sintomas, era mais retardada, sendo a diferença média de sessenta minutos. A reperfusão em mulheres foi menor e elas tiveram menor taxa de indicação de APC. A mortalidade intra-hospitalar foi maior no sexo feminino, mas essa diferença não ocorreu na faixa etária dos 51 aos 60 anos⁽⁷⁰⁾. Resultados semelhantes foram descritos em outro grande estudo realizado na Espanha mostrando a importância da indicação de procedimentos diagnósticos e terapêutica adequados independentemente do sexo⁽⁸⁸⁾.

Outro aspecto relevante é a precocidade com que os procedimentos invasivos são realizados. Parece que a intervenção invasiva nas primeiras 48 horas está associada a menor risco de desfechos desfavoráveis. No entanto, entre as mulheres, a intervenção invasiva precoce parece não ter melhorado a incidência de desfechos⁽⁸⁹⁾. Por outro lado, naquelas com níveis elevados de troponina, as estratégias invasivas parecem estar associadas a melhores resultados⁽⁹⁰⁾.

Uma metanálise recente concluiu que homens e mulheres consideradas de alto risco (elevação dos marcadores de lesão miocárdica) tiveram benefícios comparáveis com a estratégia invasiva precoce nos casos de AI e IAMSSST. Não houve benefício significativo para as mulheres sem elevação de marcadores de lesão miocárdica. Portanto, apesar dos marcadores de lesão miocárdica serem úteis para definir os pacientes que serão submetidos a estratégias invasivas precoces, ainda há a necessidade de identificar outros fatores de risco ou novos biomarcadores que possam ser úteis para a indicação de procedimento invasivo precoce para mulheres com SCA⁽⁹¹⁾.

O presente estudo mostrou que houve alteração dos marcadores de lesão miocárdica em 62,8% dos homens e 37,1% das mulheres. Apesar da diferença numérica, não foi observada significância estatística. Na literatura, vários estudos mostraram que mulheres com SCA apresentavam menor elevação dos marcadores de lesão miocárdica^(82, 92, 93).

No presente estudo, o uso de betabloqueador foi menos frequente entre as mulheres. Essa questão de diferenças na abordagem terapêutica quando se compara homens e mulheres tem sido debatida na literatura. Por exemplo, no National Registry of Myocardial Infarction (NRMÍ) foram avaliadas as diferenças no tratamento entre sexos e raças de pacientes com IAM durante os anos de 1994 a 2002, tendo sido incluídos 598911 pacientes. Foi observado inicialmente que homens brancos e negros recebiam mais betabloqueadores do que as mulheres e, mesmo após o ajuste multivariado, essa diferença persistia, embora atenuada^(86, 94).

Recentemente, um estudo suíço publicou dados sobre as diferenças no tratamento, em relação ao sexo, de pacientes com SCA sem supra desnivelamento do segmento ST. Foi observado que os homens receberam mais betabloqueadores, IECA e estatinas no momento da alta hospitalar, mas após ajustes para a idade, ainda foi verificado que os homens receberam mais IECA na alta hospitalar⁽⁹⁵⁾. Esses dados estão em acordo com o estudo CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines), onde também foi verificado que as mulheres recebiam menos IECA e estatinas no momento da alta hospitalar⁽⁹³⁾.

4.2. Desfechos clínicos

A análise dos desfechos clínicos do presente estudo, durante os seis meses após o evento inicial, mostrou 17 óbitos entre os homens (7,6%) e 18 entre as mulheres (12,4%). Além disso, 21% dos homens e 15% das mulheres voltaram a ser internados devido à doença cardiovascular. O diagnóstico de IC, no período de acompanhamento, ocorreu em 25,5% dos homens e 15% das mulheres. Não se encontrou diferença estatística entre os gêneros, mas os resultados observados são semelhantes aos da literatura.

A análise dos fatores de risco para o óbito mostrou que a cada ano acrescido à idade, o risco de óbito aumentou em 7%, em acordo com os dados da literatura⁽⁹⁶⁾. Um aspecto importante quando se avaliam desfechos na SCA é a representação na casuística de indivíduos com maior risco como pacientes idosos e mulheres. Dados demográficos apontam que em 1975, pelo menos 24% dos pacientes com IAM tinham idade superior a 75 anos. Após 1995, o número de pacientes idosos passou a ser de, pelo menos, 37%. Da mesma

forma, a porcentagem de mulheres com IAM aumentou de 35% em 1975, para 43% em 1995⁽⁹⁷⁾. Apesar desses dados, uma análise publicada em 2001, que avaliou a inclusão de pacientes idosos e do sexo feminino nos trabalhos sobre SCA, verificou que ainda existe limitação para a inclusão destes pacientes nos estudos. Mesmo diante de tal limitação, é possível verificar que pacientes idosos e do sexo feminino apresentam alta prevalência de IAM com pior evolução. A mortalidade chega a ser de 60% em pacientes com idade maior de 75 anos. Ocorre maior número de complicações entre idosos e do sexo feminino como, por exemplo, a IC, choque cardiogênico e ruptura ventricular⁽⁹⁸⁾. Estudos mais recentes ainda encontram as mesmas limitações anteriores^(99, 100).

Não foi possível encontrar relação entre a pressão arterial medida no momento da internação e desfechos clínicos no presente estudo, apesar das evidências em contrário na literatura^(101, 102). Uma possível explicação talvez seja o fato de que apesar de 71% dos pacientes referirem hipertensão como antecedente pessoal, a média dos níveis pressóricos variava entre o estágio de pré hipertensão e hipertensão estágio 1⁽¹⁰³⁾, no momento da internação. Este achado talvez seja devido ao fato dos pacientes com história de hipertensão arterial já estarem recebendo tratamento, o que poderia explicar os níveis pressóricos encontrados. Da mesma forma, o Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2), não encontrou diferença significativa entre os níveis de pressão arterial de pacientes com IAM que desenvolveram IC ou não⁽¹⁰⁴⁾. Apesar disso, sabe-se que a pressão arterial permanece sendo um fator de risco independente para doença cardiovascular, pois quanto maior a pressão, maiores são os riscos para o desenvolvimento de SCA, IC, AVE e doença renal. Quando é considerada a população com idade superior a sessenta anos, sabe-se que o risco de eventos cardiovasculares está relacionado à hipertensão sistólica⁽⁵⁰⁾.

Por outro lado, em acordo com a literatura, no presente estudo, o antecedente de hipertensão arterial sistêmica, foi fator de risco para o óbito. Não foi observada associação com o desfecho insuficiência cardíaca. Talvez o número de pacientes ou o tempo de acompanhamento após o evento inicial tenham sido fatores limitantes.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada um fator de risco cardiovascular importante entre as populações, e a sua prevalência aumenta ano a ano⁽¹⁰⁵⁾. Trata-se de uma doença, na maioria das vezes silenciosa, e o risco cardiovascular relacionado à hipertensão é multifatorial e envolve não só a diminuição da luz das artérias

coronárias, como também alterações da remodelação estrutural e ativação plaquetária^(106, 107).

A sobrecarga crônica de pressão induz à remodelação miocárdica com aumento da espessura da parede ventricular que não é acompanhada por um aumento proporcional da microcirculação coronariana, resultando em um estado de isquemia miocárdica silenciosa^(108, 109). Conseqüentemente a isquemia do músculo cardíaco resulta em alterações de relaxamento. Diante do aumento da demanda miocárdica de oxigênio e reserva coronariana diminuída pode ocorrer a SCA. A manutenção da isquemia miocárdica pode ter como desfecho a insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Também é descrito que a hipertensão eleva a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio o que resulta em prejuízo da fibrinólise. Associada a esta alteração, há aumento da adesão plaquetária por ativação endotelial levando à formação de trombos⁽¹¹⁰⁾.

O estudo de Framingham demonstrou que a elevação da pressão arterial é um fator de lesão vascular e, conseqüentemente, das doenças cardiovasculares. Dados estatísticos revelaram que cerca de 50 milhões de americanos são hipertensos e na Europa essa taxa é superior a 60%⁽¹¹¹⁾. Em nosso meio, o estudo AFIRMAR⁽⁷²⁾ mostrou significância estatística entre a associação de hipertensão arterial e risco cardiovascular na população estudada. Nesse trabalho concluiu-se que a HAS era responsável por 21% dos casos de infarto agudo do miocárdio.

Outro estudo brasileiro, desenvolvido na cidade de São Paulo, arrolou 271 casos de IAMST e 282 controles de dozes hospitais. Dentre os fatores de risco analisados, o antecedente de hipertensão arterial foi considerado um dos fatores de risco associado independentemente com IAM⁽¹¹²⁾.

Um estudo derivado do estudo de Framingham, publicado em 1998 avaliou a associação entre hipertensão arterial e o desenvolvimento de doença coronariana. Nesse estudo, incluindo 5345 indivíduos, a doença coronariana foi relacionada à hipertensão arterial em 29% das mulheres e em 28% dos homens e concluiu-se que o controle rigoroso da pressão arterial seria de fundamental importância⁽²⁴⁾. No estudo INTERHEART, a hipertensão arterial também foi considerada um dos fatores de risco importantes para o desenvolvimento de doença arterial coronariana⁽³⁰⁾. O estudo GRACE identificou a hipertensão sistólica como um entre nove fatores de risco independentes capazes, de

predizer morte e infarto do miocárdio em pacientes com SCA na fase hospitalar e até seis meses após o evento agudo⁽¹¹³⁾.

Além da hipertensão arterial, outro fator de risco frequentemente associado à SCA é o diabetes melito. No presente estudo essa doença foi referida por 33% da população, sendo mais predominante no sexo feminino. Não se pôde demonstrar associação do fator diabetes com desfechos desfavoráveis, como se encontra na literatura. A população estudada foi menor sendo incluídos todos os pacientes com SCA, independentemente da sua forma de apresentação, o que pode ter influenciado os resultados.

O diabetes melito confere um risco cardiovascular elevado com altas taxas de mortalidade e morbidade e representa um problema de saúde pública devido ao elevado custo do tratamento⁽¹¹⁴⁾. Além das conhecidas complicações microvasculares como a nefropatia e a retinopatia, as complicações macrovasculares, que incluem a doença arterial coronariana, têm incidência que se eleva ano a ano. Sabe-se que o diabetes contribui para o desenvolvimento e acelera o processo de aterosclerose do leito vascular coronariano. Na literatura é descrito que o risco de doença arterial coronariana é duas a quatro vezes maior em pacientes diabéticos⁽⁷³⁾. Estudos populacionais mostraram que pacientes com o diabetes tipo II têm mortalidade aumentada, sendo que nessa população a taxa de mortalidade por causa cardiovascular é superior a 50%⁽¹¹⁵⁾.

O diabetes também aumenta o risco de desfechos desfavoráveis precoces e tardios em pacientes com SCA. Um estudo retrospectivo de três anos realizado em um centro dinamarquês avaliou complicações e a mortalidade intra-hospitalar em pacientes diabéticos internados com IAM e a correlação existente com os níveis da glicose sanguínea em pacientes diabéticos. Nesse estudo foi observado que os diabéticos apresentaram maiores taxas de mortalidade e incidência de insuficiência cardíaca. Os desfechos fatais foram significativamente relacionados a elevados níveis de glicose sanguínea entre os pacientes diabéticos⁽¹¹⁶⁾.

O estudo OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) foi prospectivo com dados coletados em noventa e cinco hospitais de seis diferentes países, incluindo o Brasil, durante o período de dois anos a partir de 1995. Foram arrolados 8013 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST com até 48 horas do início dos sintomas. Foi verificado que houve maior índice de cirurgia de revascularização

miocárdica entre os diabéticos, porém a taxa de angioplastia foi semelhante à dos não diabéticos. Após a análise dos dados concluiu-se que o diabetes foi um fator preditor independente de mortalidade naquela população com o aumento do risco de morte em 57%. O diabetes também foi relacionado com o aumento de desfechos desfavoráveis como a morte por outras causas cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e o acidente vascular encefálico. A mesma análise em relação ao gênero mostrou maior incidência de desfechos desfavoráveis entre as mulheres⁽¹¹⁷⁾.

A mortalidade entre os pacientes diabéticos e com SCA também foi avaliada em outro estudo desenvolvido na Suécia. Nessa casuística 7,6% dos pacientes eram diabéticos e estes apresentaram mortalidade de 53,5% durante um período de observação de cinco anos após a SCA inicial⁽¹¹⁸⁾.

Dados brasileiros colhidos em todo país ou em regiões⁽¹¹²⁾ mostraram que o diabetes é fator de risco independente para IAM, em acordo com o INTERHEART Latin American Study⁽⁷¹⁾. Independentemente da população estudada, diabetes parece alterar de forma muito desfavorável a sobrevida.

Com relação ao tabagismo, não conseguimos identificar associação independente com desfechos após internação por SCA. No entanto, é descrito que o risco de morte entre fumantes comparado ao de indivíduos não fumantes é maior⁽¹¹⁹⁾. O risco para IAM diminui após o tabagismo ser interrompido definitivamente⁽¹²⁰⁾. Apesar de todos os esforços para mudança do consumo do tabaco, os dados estatísticos demonstram que este aumenta entre todas as faixas etárias. O estudo INTERHEART, recentemente publicado, mostrou que dentre os fatores de risco modificáveis, o tabagismo é mais prevalente entre os homens⁽¹²¹⁾. Vários estudos prospectivos foram desenvolvidos nas últimas décadas evidenciando que o risco de doença coronariana é duas a três vezes maior em indivíduos fumantes quando comparado aos não fumantes. Cerca de 30% dos óbitos em casos de infarto agudo do miocárdio ocorre em pacientes tabagistas.

O tabagismo como fator de risco tem efeitos deletérios bem estudados na literatura. Após o consumo de tabaco é descrito que agudamente ocorre aumento da pressão arterial e do tônus simpático dos vasos, além da diminuição da oferta de oxigênio ao miocárdio. Outros efeitos deletérios estão relacionados ao tabagismo crônico. Dentre eles

podemos citar a progressão acelerada da aterosclerose, oxidação do LDL-colesterol, diminuição da vasodilatação coronária dependente do endotélio, sendo que esta última ocorre tanto no consumo agudo quanto no crônico do tabaco.

A falta de associação entre tabagismo e desfechos clínicos em nossa casuística pode ser devido ao fato do número de indivíduos incluídos ser pequeno. Outra possível causa é o fato de não ter sido identificado um fator confundidor que é a exposição passiva à fumaça do cigarro.

A exposição passiva ao fumo também tem efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, sendo o mecanismo de lesão semelhante ao que ocorre nos fumantes. É descrito que as alterações plaquetárias e do endotélio, de pessoas expostas passivamente ao fumo, são semelhantes às alterações que ocorrem nos fumantes ativos⁽¹²²⁾. Recentemente, um grande estudo prospectivo desenvolvido na Escócia mostrou a redução de internações por SCA após a proibição, por lei, de fumar em locais públicos fechados⁽¹²³⁾.

Os antecedentes de dislipidemia e eventos cardiovasculares anteriores foram fatores de risco para internações subsequentes ao evento atual. Não foi analisada qual fração do colesterol total que estava alterada, mas levou-se em consideração a informação de dislipidemia prévia, relatada pelo próprio paciente, ou dados referentes à dislipidemia existentes no prontuário. A dislipidemia foi variável associada de forma independente com maior risco de reinternação em seis meses na presente casuística. Os dados do presente estudos estão em acordo com referências da literatura como, por exemplo, o estudo INTERHEART, onde foi observado que entre outros fatores de risco, houve associação entre níveis anormais de lipídeos e desenvolvimento de IAM⁽¹²⁴⁾.

No estudo de Framingham os investigadores encontraram relação inversa entre o risco de doença cardiovascular e concentração de lipídios em homens e mulheres entre 49 e 82 anos de idade. Posteriormente outros estudos randomizados e controlados avaliaram a relação entre risco cardiovascular e HDL-colesterol⁽¹²⁵⁾.

Nas últimas décadas um grande número de estudos observacionais e epidemiológicos demonstraram que o risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular é inversamente proporcional aos níveis circulantes de HDL-colesterol^(126, 127). Sabe-se que o baixo nível circulante do HDL-colesterol pode ser considerado um fator de risco tão importante quanto a elevação do LDL-colesterol na

doença cardiovascular. Portanto, é possível dizer que o nível elevado do HDL-colesterol é um fator de risco negativo para a doença coronariana. Por outro lado, também é possível afirmar que o HDL reduzido é um fator de risco independente do nível de LDL⁽¹²⁸⁾. É descrito que também existe uma relação inversamente proporcional entre o risco de doença cardiovascular e níveis circulantes de apolipoproteína A-I (apoA-I) (127) e apolipoproteína B₁₀₀⁽¹²⁹⁾. Recentes estudos com homens e mulheres demonstraram que os níveis dessas apolipoproteínas são bons preditores para risco cardiovascular, porém parece que a determinação do não-HDL colesterol (colesterol total menos a fração HDL colesterol) é tão bom preditor de risco para DCV quanto as apolipoproteínas^(129, 130).

A redução farmacológica do colesterol está relacionada à redução da morbidade coronariana. Na década de 80 surgiram os primeiros estudos observacionais que apoiavam esta afirmativa. Com o uso dos inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA) foi possível conseguir uma redução mais adequada dos níveis circulantes de LDL-colesterol e, conseqüentemente, de eventos coronarianos. Além disso, o uso da HMG-CoA reduziu a incidência de eventos coronarianos e cerebrais em indivíduos com doença vascular pré-existente⁽¹³¹⁾. Estudos com jovens americanos demonstraram que alterações dos níveis de colesterol na terceira década de vida estão relacionadas ao risco cardiovascular elevado na idade avançada. Diante disso, a terapia com estatinas parece ser bastante eficaz na redução do risco cardiovascular nestes indivíduos.

Evento coronariano prévio foi associado com risco aumentado de reinternação em seis meses. Novos episódios de SCA em pacientes que já tiveram eventos coronarianos prévios também constituem um fator de preocupação na literatura. Não basta apenas tratar o evento agudo, mas é importante também prever e prevenir novos eventos isquêmicos. No presente estudo, a presença de eventos coronarianos prévios foi referida em 35,1% de toda a população arrolada. O tipo de SCA foi associado com maior risco de internação de causa cardiovascular. Houve forte tendência para maior risco de morte nos casos de IAMST.

Foi possível observar que a porcentagem de eventos prévios relatados foi maior do que os dados apresentados na literatura e, talvez, essa diferença seja devida ao fato de não ter sido avaliada a relação entre o evento agudo apresentado no momento em que os pacientes foram incluídos no estudo e o tipo de evento prévio apresentado.

No presente estudo o uso dos marcadores de necrose miocárdica, sem análise específica do CK-MB ou troponina, apenas auxiliou a equipe médica para a tomada de decisão quanto ao tratamento que seria dispensado aos pacientes internados com o diagnóstico de SCA.

Os biomarcadores de lesão miocárdica têm uma posição de destaque na avaliação e manejo de pacientes com SCA, além de proporcionarem meios para identificar e estratificar risco. Devido a este fato, os marcadores de lesão miocárdica têm sido incluídos nos consensos de manuseio de pacientes com SCA⁽¹³²⁾.

Historicamente, vários marcadores foram e ainda são utilizados para auxiliar o diagnóstico de IAM. Por problemas técnicos e econômicos, alguns hospitais ainda utilizam marcadores de lesão miocárdica que têm o uso desencorajado pela literatura, principalmente a dosagem de creatinafosfoquinase (CPK) e da fração MB da creatinafosfoquinase (CK-MB).

A utilização das troponinas como marcadores de lesão miocárdica já está bem sedimentada por estudos clínicos. Além disso, já foi demonstrada relação bastante significativa entre o nível de troponina e futuros eventos cardíacos desfavoráveis quando a CK-MB é normal⁽¹³³⁾.

Um estudo americano, publicado em 2000, avaliou o uso da troponina T e da CK-MB para a estratificação de risco em pacientes internados com dor torácica. Nesse estudo, entre os 383 pacientes incluídos, apenas 2,1% apresentavam CK-MB alterada e 10,2% troponina T alterada. É importante ressaltar que a troponina T identificou maior número de pacientes com necrose miocárdica e doença coronariana em múltiplos vasos. Além disso, a troponina também identificou os pacientes com maior risco de morte em longo prazo⁽¹³⁴⁾.

Atualmente, as troponinas cardíacas têm sido consideradas padrão ouro para a detecção de necrose miocárdica⁽¹³⁵⁾. Em recente artigo de atualização em infarto do miocárdio, a dosagem das troponinas T ou I são indicadas para auxiliar no diagnóstico de IAM, uma vez que são mais sensíveis e específicas para detectar necrose de miócitos, do que a CPK e CK-MB. Além disso, existe associação de 60% a 80% de aumento da incidência de IAM nos pacientes com suspeita de SCA⁽¹³⁶⁾. No Canadá, um estudo prospectivo observacional publicado em 2004, comparou o prognóstico tardio, baseado nas dosagens de troponina, CPK e CK-MB, em pacientes internados com diagnóstico de SCA. Nesse estudo foi possível observar que pacientes que tiveram CPK ou CK-MB normais e troponinas elevadas

apresentaram maior mortalidade em um ano após o evento agudo. Também foi observado que CPK ou CK-MB elevadas e troponinas elevadas foram capazes de prever alta mortalidade em um ano, porém a alteração isolada de CPK e/ou CK-MB, não foi capaz de prever mortalidade. Os autores consideraram que a elevação das troponinas foi independentemente associada à mortalidade elevada em um ano⁽¹³⁷⁾. Vários outros estudos demonstraram que níveis elevados de troponinas relacionaram-se a eventos cardíacos desfavoráveis, tanto a curto quanto em longo prazo, em pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST^(138, 139). A utilidade da dosagem de troponinas em pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST está no fato da identificação de pacientes de alto risco para futuros eventos coronarianos e, também, na determinação da melhor terapêutica a ser adotada⁽¹⁴⁰⁾. Em pacientes internados com SCA com supra desnivelamento de ST, níveis alterados de troponina T, no momento da internação, estão relacionados a desfechos desfavoráveis, principalmente em relação ao óbito e/ou óbito e IAM não fatal após o evento agudo. Apesar desta relação evidente, os autores concordam com o fato de que a abordagem terapêutica deve ser a melhor e mais abrangente possível para todos os pacientes⁽¹⁴¹⁾. Além disso, existem relatos na literatura de que uma única dosagem de troponina T, no momento da alta hospitalar de pacientes internados com IAMST, pode ser relacionada ao tamanho do infarto e fração de ejeção. Parece haver uma relação inversa entre o nível de troponina medido e a fração de ejeção, tanto em curto prazo, quanto em longo prazo após o IAM^(142, 143).

Não foi encontrada a relação entre glicemia casual e os desfechos óbito, IC ou reinternação. Um estudo desenvolvido no Reino Unido analisou dados retrospectivos de 1575 pacientes internados com SCA e sem diagnóstico prévio de DM. A análise multivariada incluindo variáveis clínicas e laboratoriais identificou que o risco de morte em dois anos aumentou quando a glicemia encontrava-se em níveis entre 126 mg/dL e 198 mg/dL⁽¹⁴⁴⁾. Considerando-se a média da glicemia encontrada no presente estudo, pode-se observar que em alguns pacientes os valores foram maiores que 180 mg/dL, o que segundo a literatura é um indicador de mau prognóstico.

É descrito na literatura que pacientes diabéticos e não diabéticos que desenvolvem SCA e apresentam hiperglicemia no momento da admissão hospitalar podem evoluir com uma taxa elevada de eventos adversos indesejáveis, entre eles a ICC, choque

cardiogênico, arritmias ventriculares e morte intra-hospitalar⁽¹⁴⁵⁾. A elevação dos níveis de glicose sanguínea no momento da internação de pacientes com SCA é um fato comum, e também tem sido considerado um potente preditor de óbito durante a internação em diabéticos e não diabéticos. Ainda não existe um consenso entre os autores a respeito de qual nível glicêmico está associado ao mau prognóstico. Parece que a glicemia ≥ 110 mg/dL em pacientes não diabéticos com SCA oferece um risco de morte intra hospitalar 3,9 vezes maior do que em pacientes não diabéticos normoglicêmicos. Já, em pacientes diabéticos, a glicemia no momento da admissão ≥ 180 mg/dL oferece um risco de morte intra hospitalar 70% maior do que em pacientes diabéticos normoglicêmicos. Também já foi descrita a relação linear entre a glicemia medida no momento da admissão e a insuficiência ventricular esquerda e a morte, assim como a relação entre o tamanho do infarto e o nível glicêmico na admissão hospitalar⁽¹⁴⁶⁾.

Em pacientes internados com diagnóstico de IAM, a hiperglicemia na admissão é comum e pouco tratada. Um grande estudo americano publicado em 2005 avaliou a relação existente entre a glicemia na admissão e os desfechos em pacientes internados com IAM. Nesse estudo foram arrolados 234769 pacientes durante o período de 1994 a 1996. Somente 30,4% dos pacientes eram sabidamente diabéticos, sendo que a glicemia média foi de 150 mg/dL. A glicemia alterada foi mais frequente em idosos, mulheres, com história de DM, hipertensão arterial, IAM prévio e IC. Além desse achado, também foi verificado maior incidência de IAM de parede anterior, elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica, Killip elevado e baixa fração de ejeção. Nesse estudo foi observado que a glicemia elevada foi associada à maior mortalidade após trinta dias e um ano do evento agudo⁽¹⁴⁷⁾.

Além dos dados anteriores, também há na literatura estudos que demonstraram que pacientes com SCA cujos níveis de glicose estavam alterados no momento da internação, sem história de diabetes prévio, apresentavam maior risco de morte a curto e em longo prazo, quando comparados com pacientes diabéticos e hiperglicêmicos no momento da admissão hospitalar⁽¹⁴⁸⁾.

Na literatura há dúvida em relação à mensuração da glicose no momento da admissão e sua aplicabilidade. Vários trabalhos têm avaliado se a medida da glicemia à beira do leito com dispositivos portáteis também pode ser relacionada aos desfechos desfavoráveis. Em trabalho recentemente publicado, foi avaliada essa correlação. Tratou-se

de um estudo de coorte com 570 pacientes internados com IAMST, sem diagnóstico de DM, em um hospital de Israel durante o período de 2001 a 2006. Nesse estudo foi observado que um terço da população arrolada apresentou glicemia alterada no momento da internação, sendo que 20% em níveis compatíveis com o diagnóstico de DM. Apesar de a mortalidade ter sido maior nos pacientes com glicemia ≥ 110 mg/dL, não foi possível determinar que esse dado era um fator de risco independente para a mortalidade em 30 dias⁽¹⁴⁹⁾. Outro estudo desenvolvido na Espanha, durante o ano de 2006, avaliou a relação entre óbito e novo infarto do miocárdio durante a internação com a glicemia medida no momento da internação. Nesse trabalho, o desfecho primário foi observado em 46 pacientes, sendo que 25 morreram. Foi verificado que nesses pacientes a idade era maior, havia maior incidência de tabagismo e DM, antecedente de IAM, Killip elevado e acometimento de mais de uma coronária na angiografia, além de menor fração de ejeção, elevados níveis de creatinina assim como da glicemia. A análise multivariada mostrou que a primeira glicemia medida à beira do leito, no momento da internação, foi um fator de risco independente para óbito e novo infarto do miocárdio⁽¹⁴⁵⁾.

Esta casuística apresentou várias características distintas daquelas descritas na literatura, em estudos importantes que definiram critérios de estratificação de risco para eventos clínicos desfavoráveis em pacientes internados devido à SCA.

A maioria dos estudos que avaliaram desfechos clínicos tardios em pacientes internados com SCA focou um dos tipos de sua apresentação. Diferentemente, esta casuística incluiu indivíduos com IAMST, IAMSSST e AI de alto risco. Essa estratégia foi proposital e teve como objetivo avaliar se a forma de apresentação da SCA teria influência nos desfechos clínicos.

O estudo Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) avaliou casuística com características clínicas semelhantes às do presente estudo e revelou que 9,4% dos pacientes morreram ou apresentaram infarto agudo do miocárdio após trinta dias do evento inicial, apesar do tratamento adequado⁽³⁴⁾. Também mostrou que o prognóstico de pacientes com síndrome isquêmica aguda geralmente depende do evento inicial com ou sem elevação do segmento ST no ECG.

A isquemia recorrente após o evento inicial da SCA, assim como o infarto agudo do miocárdio, são fatores de mau prognóstico⁽¹⁵⁰⁾ e isto está relacionado à necessidade do

uso de recursos de saúde sejam eles privados ou não.

A condução de pacientes com SCA ou com episódios recorrentes é um processo dinâmico que depende da sua forma de apresentação e requer a avaliação minuciosa desde o momento da admissão hospitalar até a alta e seguimento futuro dos pacientes. Desta avaliação depende a adoção de estratégias terapêuticas, que são variadas, e devem ser adequadas para cada caso. Além disso, o tratamento ideal, que visa prevenir os desfechos desfavoráveis na SCA, deve ser instituído assim que o diagnóstico é firmado e prolonga-se por todo o período de vida subsequente. Portanto, a decisão adequada para cada caso é imperativa.

O presente estudo mostrou uma distribuição de casos proporcionais, ou seja, o número de pacientes com diagnóstico de IAMST, IAMSSST e AI foi semelhante. Na literatura, encontram-se trabalhos que apresentam proporção de casos semelhantes aos nossos^(69, 70), porém em outros estudos podem-se verificar diferenças na distribuição^(68, 151).

Neste estudo, foi verificado que o tempo decorrido entre o início dos sintomas da SCA e o deslocamento dos pacientes para o centro de tratamento de referência foi responsável pela impossibilidade de terapia de reperfusão em cerca de um terço da população estudada. O fato do hospital envolvido no estudo ser um centro de referência de grande abrangência, e talvez, a distância entre as cidades de origem de alguns pacientes e o Hospital das Clínicas da UNESP sejam fatores limitantes para a instituição de terapia de reperfusão em tempo hábil. A transferência de pacientes com SCA também depende de logística adequada, o que nem sempre é viável por falta de meios de transporte e disponibilidade de leito hospitalar. Também não deve ser descartada a falta de treinamento de alguns profissionais de saúde que fazem o atendimento inicial aos pacientes com SCA, retardando o encaminhamento. Além disso, o nível sócio-cultural da população estudada é muito variável o que pode ser outro fator relevante. Há relatos de muitos pacientes demorarem horas até decidirem por procurar auxílio médico, após o início dos sintomas.

Apesar de este estudo ter incluído todos os pacientes com SCA, talvez seja possível comparar os dados coletados aos existentes na literatura. No estudo GRACE, dos 9251 pacientes incluídos, 2501 tiveram o diagnóstico firmado de IAMST. Destes, somente 987 receberam fibrinolíticos, 289 foram submetidos à angioplastia primária e 147 receberam terapia combinada. Foi verificado que 30% da população estudada não receberam

tratamento de reperfusão miocárdica, principalmente aqueles indivíduos com idade superior a 75 anos ou que chegaram às unidades de emergência sem dor torácica, e que também referiam antecedentes de diabetes, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio pregresso ou cirurgia de revascularização miocárdica⁽¹⁵²⁾. Estes dados do estudo GRACE, publicados em 2002, foram comparáveis a estudos anteriores⁽¹⁵³⁾.

No presente estudo não foi analisado se houve relação entre o tempo de chegada ao hospital e os desfechos clínicos, mas na literatura existem diversos estudos que demonstraram que o tempo necessário entre a chegada do paciente ao hospital e a instituição da reperfusão é fator independente de predição de sobrevida após o IAMST^(154, 155). Um estudo desenvolvido em um centro europeu avaliou a relação existente entre o tempo decorrido para a reperfusão miocárdica, por meio de angioplastia, e a mortalidade após um ano em pacientes com IAMST. Nesse mesmo estudo foi possível verificar que o tempo de isquemia miocárdica foi inversamente associado à fração de ejeção do VE no momento da alta hospitalar, ou seja, quanto maior o tempo para a realização da reperfusão, menor foi a fração de ejeção no momento da alta hospitalar. Os pesquisadores concluíram que a cada trinta minutos perdidos para o início da reperfusão mecânica, aumentava a mortalidade em um ano após o evento inicial e a fração de ejeção do VE no momento da alta hospitalar poderia ser $\leq 30\%$. Diante desse fato, os pesquisadores consideraram de fundamental importância a instituição de um tratamento efetivo e precoce em pacientes com IAMST⁽¹⁵⁴⁾.

A presente casuística mostrou que o tipo de SCA influenciou no tratamento da artéria culpada, sendo mais frequente nos casos de IAMST. A elevação dos marcadores de necrose miocárdica, presente na maior parte da população estudada, também determinou a escolha de um método de reperfusão miocárdica. De todos os pacientes com marcadores elevados, mais da metade da casuística teve a coronária culpada tratada na internação. Na ausência de elevação de marcador, 98% da população não tiveram a coronária culpada tratada. De todos os pacientes que foram submetidos à reperfusão miocárdica na internação (química ou mecânica), 98% apresentavam elevação de marcador de necrose.

Não há dúvida na literatura de que pacientes com SCA, em particular aqueles com IAMST, têm benefício inquestionável com a angioplastia primária, pois é descrito que há melhora da sobrevida e resgate do miocárdio isquêmico com o restabelecimento do fluxo

coronariano⁽¹⁵⁶⁾. Por outro lado, ainda há dúvida se os pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST têm benefício com a intervenção coronariana precoce⁽⁸⁵⁾.

O momento para a realização da angioplastia coronária, em pacientes com SCA sem supra desnivelamento do segmento ST, ainda é bastante questionado na literatura. O SYNERGY Trial (Time to Coronary Angiography and Outcomes Among Patients With High-Risk Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes) foi um estudo multicêntrico publicado em 2007, com dados de 10027 pacientes com SCA de alto risco sem supradesnivelamento do segmento ST. Nesse estudo foi avaliada a relação existente entre o tempo para a realização da angiografia coronária e os desfechos principais que foram a morte após trinta dias do evento inicial ou o infarto do miocárdio. De todos os pacientes, 9216 foram submetidos à angiografia coronária, sendo que 6352 procedimentos ocorreram durante as primeiras quarenta e oito horas do evento inicial. Houve redução da taxa de mortalidade e infarto do miocárdio entre os pacientes submetidos à angiografia nas primeiras seis horas após o evento, enquanto que naqueles em que o procedimento foi realizado após trinta horas, parece que não houve benefício⁽¹⁵⁷⁾.

No presente estudo, a análise de proporções de toda a casuística, em função da reperfusão miocárdica, incluindo a regressão logística, mostrou que a ausência de elevação de marcador de necrose miocárdica reduziu em 7,7 vezes a chance de haver a opção por revascularização na internação. Recentemente foi publicado um estudo canadense que avaliou esse aspecto da não indicação precisa da angiografia coronária em pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST, ou que não são considerados de alto risco, e qual a relação existente com desfechos clínicos. Tratou-se de um estudo prospectivo observacional que incluiu 2136 pacientes durante o período de 2002 a 2003. De todos os pacientes, somente 64,7% foram submetidos à avaliação angiográfica coronariana. Os autores atribuíram este achado ao fato de que muitos pacientes de alto risco (68,4%) não foram reconhecidos como tal. Também foi observado que pacientes avaliados por cardiologistas tiveram mais oportunidade para a angiografia. Além disso, foi questionada a possibilidade do uso inadequado de escores de risco. Apesar dessas considerações, outros fatores foram levados em conta, como os antecedentes de angiografias coronarianas prévias, insuficiência renal, sangramento ativo, cirurgia ou trauma recente, além da própria recusa de alguns

pacientes. Ainda que a indicação da angiografia não tenha sido adequada, os autores observaram que a mortalidade intra-hospitalar e após um ano foi menor entre os pacientes submetidos à angiografia⁽¹⁵⁸⁾.

Na literatura existe interesse na relação entre o tipo de tratamento oferecido e a recorrência de novo evento isquêmico coronariano. O estudo FRISC II avaliou a relação dos desfechos clínicos com o uso de estratégias terapêuticas invasivas precoces e estratégias não invasivas, em pacientes admitidos com o diagnóstico de angina instável. Foram arrolados 2457 pacientes (70% homens e 30% mulheres) de cinquenta e oito hospitais escandinavos, durante o período de 1996 a 1998. Os desfechos de interesse foram morte ou infarto agudo do miocárdio, isolados ou combinados nos indivíduos selecionados. Nesse estudo, de todos os pacientes com história prévia de infarto do miocárdio, 23% dos pacientes foram selecionados para procedimento invasivo e 22% não foram submetidos a procedimentos invasivos. A taxa de readmissão por novos eventos coronarianos para os pacientes que receberam procedimentos invasivos e os que não receberam procedimento invasivo foi de 31% e 49%, respectivamente com diferença estatística significativa. Independentemente do tipo de tratamento oferecido, foi possível verificar nesse estudo que houve taxa elevada de novos eventos coronarianos⁽¹⁵⁶⁾.

Observou-se que a obstrução da luz da artéria coronária circunflexa $\geq 60\%$ foi fator de risco para internações subsequentes ao evento atual. O comprometimento da luz da DA $\geq 60\%$ também foi fator de risco para o óbito.

Esse achado foi interessante. Na literatura consultada não se encontrou referência a esse aspecto específico. Isto é, qual seria o impacto da lesão grave em DA no desfecho morte em seis meses após a SCA. Embora a casuística em estudo fosse relativamente pequena e composta por pacientes de um único centro, esta observação tem implicações relevantes. Estes pacientes devem ser acompanhados com maior cuidado e rigor.

No presente estudo, 80,5% dos pacientes estavam em classe I e 19,5% em classe II de Killip. Estes dados são semelhantes aos encontrados na literatura, onde é possível verificar que a grande maioria dos pacientes internados com SCA encontra-se na classe I, e em menor porcentagem na classe II. Observou-se que a classe de Killip II no momento da internação foi preditora de maior risco de internação por ICC e óbito em seis meses de

seguimento.

Em 1967, foi publicado o estudo pioneiro de Killip e Kimball que avaliaram os desfechos clínicos de 250 pacientes com IAM internados no The New York Hospital-Cornell Medical Center. Esses pacientes foram categorizados em acordo com achados de exame físico sugestivos de disfunção ventricular. Nesse estudo, foi observado que a mortalidade intra hospitalar foi de 6%, 17% 38% e 81% para os pacientes em Killip I, II, III e IV, respectivamente⁽²³⁾. Desde a sua publicação, esse estudo tem sido de grande utilidade para a prática clínica, e foi possível verificar que a mortalidade dos pacientes em Killip I e II era menor em relação aos das classes III e IV.

Em estudo publicado em 1999, foi avaliada a associação da classificação de Killip com a dilatação ventricular e evolução para insuficiência cardíaca. Nesse estudo foram incluídos 129 pacientes com IAMST internados no Instituto de Cardiologia da Universidade de Belgrado. Os pacientes foram submetidos ao estudo ecocardiográfico bidimensional no 1º, 2º, 3º e 7º dia de internação, na 3ª e 6ª semana após o evento agudo e no 3º, 6º e 12º mês após o IAM. Cem pacientes (77,5%) receberam a classificação de Killip I, sendo 24 mulheres e 76 homens, e 29 pacientes receberam a classificação de Killip > I (22,5%) sendo 12 mulheres e 17 homens. Não houve diferença estatística em relação ao sexo, história de HAS e extensão da lesão coronariana. No entanto, os pacientes em Killip I foram mais idosos, apresentaram maior incidência de DM e infarto anterior, baixa incidência de tabagismo, e mortalidade maior. Os autores demonstraram que a classificação de Killip, no momento da admissão, pode ser um preditor de dilatação ventricular e alterações da função sistólica e diastólica após um ano do IAM. Além disso, os autores verificaram que os pacientes com Killip > I apresentaram infartos maiores, mais freqüentemente em parede anterior, assim como maiores anormalidades da mobilidade da parede ventricular no ecocardiograma. Estes achados podem ser considerados preditores de dilatação ventricular, pelo ecocardiograma, e ICC após o IAM, com conseqüente aumento da mortalidade⁽¹⁵⁹⁾.

A utilização da classificação de Killip para pacientes com IAMST é bem estabelecida na literatura^(96, 160), porém sua validade para pacientes com SCA sem supra desnivelamento de ST era questionada. Em 2003, foi publicado um artigo que avaliou dados de quatro grandes estudos, GUSTO II, PURSUIT, PARAGON A e PARAGON B. Nesse artigo foi avaliada a associação da classificação de Killip com todas as causas de morte em trinta dias e

seis meses após SCA sem supra desnivelamento do segmento ST. A análise feita mostrou que pacientes em Killip II quando comparados com pacientes em Killip I, eram mais idosos, apresentavam maior incidência do diabetes, história de infarto prévio e enzimas cardíacas elevadas. Quanto maior a classificação de Killip, maior foi a mortalidade. A taxa de mortalidade para os pacientes em Killip II, III e IV foi de 30%, apesar do número de indivíduos representar apenas 11% da população total. Além disso, as classes III e IV foram fortes preditores de mortalidade em 30 dias e seis meses após o evento agudo. Diante dessa análise, foi possível verificar que a classificação de Killip foi um preditor independente de mortalidade em pacientes com SCA sem supradesnivelamento de ST.

Um dos segmentos do estudo GRACE publicado em 2004 avaliou o impacto da insuficiência cardíaca como complicação da SCA. Foi um estudo prospectivo que incluiu 16166 pacientes com SCA hospitalizados em quatorze países. Entre os pacientes, 13707 não apresentavam sinais de IC ou choque (Killip I), e 1778 (13%) estavam em classe funcional II e III no momento da admissão hospitalar. A presença da IC no momento da admissão foi associada significativamente com mortalidade intra-hospitalar elevada e, também, após seis meses de evolução. A mesma associação foi observada para indivíduos com AI. Portanto, nesse estudo, a IC foi associada à redução da sobrevida intra-hospitalar e após seis meses do evento coronariano agudo, independentemente da elevação ou não de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica⁽⁵⁵⁾.

O estudo The Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM1-2) publicado em 2002 foi um estudo prospectivo e observacional que arrolou 772586 pacientes de hospitais dos Estados Unidos da América, durante o período de 1994 a 1998. Foram selecionados 190518 pacientes com IAM, sendo que 36303 (19,1%) pacientes tiveram IC no momento da admissão. Dos pacientes selecionados, foi verificada a classe de Killip I em 80,9%. Entre os pacientes com IC, a classe II foi verificada em 13,5% e a classe III em 5,6%. Os pacientes com IC eram mais idosos, com predomínio do sexo feminino. Além disso, houve prevalência de IAM de parede anterior, diabetes e hipertensão com significância estatística em todos os fatores. A permanência no hospital foi maior e a mortalidade intra-hospitalar também foi elevada. A presença de IC, no momento da admissão, foi um forte preditor de morte intra-hospitalar. Apesar de que a sobrevivência de pacientes infartados que desenvolvem IC tenha melhorado com o passar dos anos, a associação entre a classe de

Killip elevado e os desfechos desfavoráveis ainda permanece a mesma⁽¹⁰⁴⁾. Em outros grandes estudos publicados como o GUSTO-II, o PURSUIT e o PARAGON, as classes III e IV de Killip, no momento da admissão dos pacientes, foram considerados preditores fortes para mortalidade em 30 dias e seis meses após o evento inicial.

A partir do estudo VALsartan In Acute myocardial INfarctIon (VALIANT), foi publicado em 2004 um registro que analisou o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) em pacientes com IAM. Foram arrolados 5566 pacientes com IAM de 84 hospitais em nove países, durante o período de 1999 a 2001. Foram identificados 2347 pacientes (42%) que desenvolveram ou apresentavam IC ou DSVE no momento da internação. Também foram identificados 3219 indivíduos sem sinais de IC ou DSVE. Entre os pacientes com IC/DSVE, 992 (42%) estavam em Killip I, porém tinham fração de ejeção $\leq 40\%$, 382 (16%) estavam em Killip \geq II e FE $< 40\%$, 524 (22%) estavam em Killip \geq II, mas não tiveram a fração de ejeção medida. Os pacientes em Killip I tiveram FE média de 37%. A FE foi medida somente em 59% dos pacientes com IC sintomática (55%) e que receberam classificação de Killip \geq II (35% em classe II, 17% em classe III e 2,6% em classe IV), sendo que a FE média foi de 40%. Também foi verificado que os pacientes com IC/DSVE eram mais idosos, sendo maior o número de mulheres, com altas taxas de IAM, cirurgia de revascularização miocárdica e acidente vascular encefálico prévios, doença arterial periférica, hipertensão arterial e diabetes, porém a frequência de tabagismo era menor. Apesar de estes pacientes referirem maior taxa de hipertensão, no momento da internação, apresentavam menor pressão arterial e maior frequência cardíaca. Foi observado que pacientes com IC/DSVE apresentaram maior mortalidade e maior frequência de fibrilação atrial, taquicardia ou fibrilação ventricular, ataque isquêmico transitório, hipotensão e choque cardiogênico. Pacientes que foram a óbito antes da alta hospitalar (n=305) apresentavam maiores co-morbidades clínicas, sendo que 27% desenvolveram IC, 19% tiveram fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular e 6,2% tiveram IAM recorrente. Nos pacientes que não tiveram IC/DSVE no momento da admissão e que morreram, a incidência dos eventos do grupo anterior foram 1,3%, 11% e 1,3%, respectivamente. A mortalidade hospitalar foi de 6,9%, porém a mortalidade entre os pacientes com IC/DSVE (n=305) foi cinco vezes maior do que a dos pacientes com IC (n=75), mas sem DSVE (13% vs. 2,3%, $p < 0,001$). Os autores concluíram que a IC/DSVE precedeu a morte em 80% dos casos.

Foram considerados fatores independentes associados com mortalidade o sexo masculino, idade maior que 66 anos, peso maior ou menor que o interquartil 25 - 75, presença de IC prévia na internação, dislipidemia e insuficiência renal crônica. Também foram considerados preditores de IC ou DSVE, durante a internação, frequência cardíaca elevada, a pressão sistólica elevada, a IC prévia, a idade > 66 anos, o bloqueio de ramo esquerdo e o infarto da parede anterior. Diante desses dados, os autores também concluíram que pacientes com IC/DSVE recebiam terapêutica menos adequada e também passavam por menos procedimentos invasivos, o que pode estar associado a desfechos menos favoráveis. Portanto, é necessário identificar precocemente os pacientes que poderão desenvolver IC/DSVE, o que pode ser determinado com dados clínicos facilmente obtidos no momento da internação, e de forma mais elaborada com a medida da fração de ejeção⁽¹⁶¹⁾.

Mais recentemente foram publicados dados do Canadian Acute Coronary Syndrome Registries, que avaliou desfechos intra-hospitalares, incluindo o desenvolvimento de IC, e após um ano em pacientes internados com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. Foram colhidos dados de 67 centros em 9 províncias do Canadá, durante os anos de 1999 e 2003. Para este estudo foram incluídos 4285 pacientes sem história prévia de IC. Os pacientes em Killip IV foram excluídos. Pacientes em Killip II/III foram comparados a pacientes em Killip I. O desenvolvimento de IC ocorreu em pacientes mais velhos com maiores níveis de creatinina basal, maior frequência de diabetes, hipertensão, IAM prévio, acidente vascular encefálico prévio e apresentavam maior depressão do segmento ST na admissão. Os desfechos desfavoráveis foram mais frequentes nos pacientes com IC, sendo que nesse grupo a mortalidade intra-hospitalar e após um ano foi maior. Os autores consideram fatores preditores independentemente associados ao desenvolvimento de IC, a idade, a presença do diabetes, o IAM prévio, a creatinina inicial elevada e a depressão do segmento ST. A IC na admissão foi considerada um fator preditor independente para morte após um ano. Como em outros estudos, foi possível verificar que os pacientes com IC, considerados mais graves, receberam menos betabloqueadores e estatinas e foram submetidos a menos procedimentos invasivos como angiografia e angioplastia coronariana⁽¹⁶²⁾.

Em 2003 foi publicado um estudo que analisou o uso das terapias adjuvantes em pacientes com SCA. Foram utilizados os dados de 15904 pacientes de 37 países, arrolados

em dois grandes estudos anteriores, o Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events post-acute cOronary syndromes (SYMPHONY)⁽¹⁶³⁾, e o Randomized Trial of Aspirin, Sibrafiban, or Both for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes (Second SYMPHONY)⁽¹⁶⁴⁾. O interesse dos estudos era avaliar se havia diferença no uso da terapia adjuvante em relação às diferentes regiões dos países envolvidos. Entre os vários medicamentos utilizados, havia os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECA), os betabloqueadores e as estatinas. Avaliando-se o uso dos medicamentos conforme a região, identificou-se que na América Latina e no Leste Europeu, o IECA foi usado ampla e precocemente. A análise do uso dos medicamentos segundo o tipo de SCA mostrou que pacientes com AI receberam menos IECA e betabloqueadores. Além disso, a idade avançada foi associada ao uso menor de betabloqueadores. O sexo feminino foi um preditor de menor uso de betabloqueadores. Também foi observado que a classe de Killip elevada foi associada com menor uso de betabloqueadores e grande uso de IECA. Os betabloqueadores foram utilizados em 68% a 78% dos pacientes conforme a região avaliada. Segundo os autores, apesar desta taxa de uso, somente 15% dos pacientes apresentavam contra-indicação absoluta para o uso do betabloqueador, o que pode ser considerado um fator a ser corrigido para que os pacientes não sejam privados de um tratamento mais adequado⁽¹⁶⁵⁾. Estes dados estão em acordo com parte do estudo GRACE, publicado previamente que também avaliou as diferenças terapêuticas em relação a diversas regiões, e onde foi verificado que o uso de betabloqueador e estatinas é menor quando comparado ao uso de IECA⁽¹⁶⁶⁾. Em posterior publicação de parte do estudo GRACE, foi observado também que pacientes internados com SCA que evoluíram com IC, receberam menos betabloqueadores e, também, apresentaram maior mortalidade intra hospitalar⁽⁵⁵⁾.

Por outro lado, os dados publicados pelo National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI 2) mostraram que pacientes internados com IAM e considerados de alto risco (idade > 70 anos, infarto do miocárdio prévio, Killip > I, IAM de parede anterior, hipotensão e taquicardia) receberam mais betabloqueadores e IECA e tiveram menor mortalidade devido ao evento⁽¹⁶⁷⁾.

No presente estudo, a tolerância ao uso de betabloqueador e IECA foi fator de proteção para o óbito. Por outro lado, a classe funcional Killip II foi associada

significativamente com risco aumentado de óbito. Dados da literatura consideram que a classe funcional Killip > I está associada ao pior prognóstico, como já foi discutido anteriormente. Diante de todas estas informações, é válido afirmar que os pacientes em Killip II apresentavam condições hemodinâmicas menos favoráveis ao uso de betabloqueador e IECA. Portanto a impossibilidade do uso destas drogas pode ter contribuído para que desfechos desfavoráveis ocorressem.

Apesar desta casuística incluir todas as formas de apresentação da SCA, foram obtidos resultados comparáveis aos dados da literatura em relação à análise de grande parte das variáveis estudadas. É importante ressaltar o fato de as mulheres terem apresentado risco maior para a classe funcional Killip II, o que está em acordo com a literatura e é atribuída à maior idade com que as mulheres apresentam a SCA⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. Estes resultados confirmaram esta possibilidade, tendo em vista que o ajuste da regressão logística para a idade anulou o sexo feminino como fator de risco para Killip II. Isto é, o maior risco de disfunção ventricular na internação deve-se-ia, pelo menos em parte, ao fato das mulheres serem mais velhas. No entanto, os resultados obtidos, quando se considerou cada um dos gêneros em separado, sugerem que, além da idade, o organismo feminino apresenta condições que podem interferir na apresentação clínica da SCA.

Portanto, em resumo, os pacientes internados com SCA e em classe funcional Killip I ou II apresentam marcadores de risco de desfechos desfavoráveis em seis meses de seguimento. Este achado implica o fato de que a continuidade do estudo poderá refinar os critérios para identificar indivíduos de alto risco. Como consequência, haverá melhor adequação terapêutica, na tentativa de mudar o prognóstico ou retardar a evolução desfavorável.



Conclusões

5. Conclusões

Diante dos resultados obtidos, concluiu-se que:

1. A presença de classe funcional Killip II foi associada ao risco aumentado de óbito e de desenvolvimento de insuficiência cardíaca;
 2. A idade está diretamente associada ao risco classe funcional Killip II na internação;
 3. O diagnóstico prévio de HAS, lesão em DA, a intolerância ao uso de betabloqueadores ou inibidores de enzima de conversão da angiotensina II foram associados a maior risco de óbito;
 4. As mulheres têm maior chance de se apresentarem em classe funcional Killip II, devido, em parte, ao fato de serem mais idosas que os homens;
 5. O tipo de SCA não foi associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou óbito por qualquer causa.
-

A decorative graphic in the bottom right corner of the page. It consists of a large, rounded square shape with a gradient from light to dark gray. Inside this square are two concentric circles, also with a gradient. A thin, light gray line starts from the left edge of the page and curves towards the bottom right, ending near the bottom-left corner of the rounded square.

**Referências
bibliográficas**

6. Referências bibliográficas *

1. DATASUS [Base de dados na Internet] Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 01 jul 2008]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>.
2. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease - current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998; 97 (19): 1995.
3. Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
4. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J,¹ Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular-function in rats. *Circ Res*. 1979; 44 (4): 503 - 12.
5. Diamond G, Forrester Js. Effect of coronary-artery disease and acute myocardial-infarction on left ventricular compliance in man. *Circulation*. 1972; 45 (1): 11 - 9.
6. Paulus WJ, Grossman W, Serizawa T, Bourdillon PD, Pasipoularides A, Mirsky I. Different effects of 2 types of ischemia on myocardial systolic and diastolic function. *Am J Physiol*. 1985; 248 (5): H719 - 28.
7. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous Assessment of left-ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. 1985; 71 (5): 889 - 900.
8. Bourdillon PDV, Broderick TM, Williams ES, Davis C, Dillon JC, Armstrong WF, et al. Early recovery of regional left-ventricular function after reperfusion in acute myocardial-infarction assessed by serial two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1989; 63 (11): 641 - 6.
9. Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Vandenbrand M, et al. Preservation of global and regional left-ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial-infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7 (4): 729 - 42.
10. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with

* International Committee Of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references. [homepage on the internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003 [last update 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. National Library of Medicine. List of journal indexed in Index Medicus. Washington; 2003. 240p.

- depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (6): 836-39.
11. Forrester JS, Wyatt HL, Luz PLD, Tyberg JV, Diamond GA, Swan HJC. Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities. *Circulation.* 1976; 54 (1): 64 - 70.
 12. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial-infarction-experimental-observations and clinical implications. *Circulation.* 1990; 81 (4): 1161-72.
 13. Kostuk WJ, Kazamias TM, Gander MP, Simon AL, Ross J. Left Ventricular size after acute myocardial-infarction - serial changes and their prognostic significance. *Circulation.* 1973; 47 (6): 1174 - 79.
 14. Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, Kallman C, Weisfeldt ML, Bulkley BH. Late effects of acute infarct dilation on heart size - a 2 dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 1982; 49 (5): 1120 - 26.
 15. Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct Expansion - Pathological analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7 (2): 349 - 54.
 16. Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT, Geary GG, Whitlock RML, Wild CJ, et al. Prognosis after recovery from 1st acute myocardial-infarction - determinants of reinfarction and sudden-death. *Am J Cardiol.* 1984; 53 (4): 408 - 13.
 17. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left-ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial-infarction. *Circulation.* 1987; 76 (1): 44 - 51.
 18. Warren SE, Royal HD, Markis JE, Grossman W, McKay RG. Time course of left-ventricular dilation after myocardial-infarction - influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 11 (1): 12 - 19.
 19. Jeremy RW, Allman KC, Bautovitch G, Harris PJ. Patterns of left-ventricular dilation during the 6 months after myocardial-infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13 (2): 304 - 10.
 20. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuro-endocrine activation after acute myocardial-infarction. *Br Heart J.* 1988; 60 (2): 117 - 24.
-

21. Rouleau JL, Moye LA, Dechamplain J, Klein M, Bichet D, Packer M, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial-infarction. *Am J Cardiol.* 1991; 68 (14): D80 - 86.
 22. Rackley CE, Russell Jr RO, Mantle JA, Rogers WJ. Modern approach to the patient with acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 1977; 1 (10): 1 - 47.
 23. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit - a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967; 20 (4): 457 - 64.
 24. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97 (18): 1837 - 47.
 25. INTERHEART (A global study of risk factors in acute myocardial infarction). *Clin Cardiol.* 2004; 27 (12): 709.
 26. Conroy RM, Pyorala 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. *Eur Heart J.* 2003; 24 (11): 987 - 1003.
 27. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation mi: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284 (7): 835 - 42.
 28. Agnelli G, Avezum A, Brieger D, Budaj A, Cannon CP, Goldberg RJ, et al. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001; 141 (2): 190 - 199.
 29. Pogue VA, Ellis C, Michel J, Francis CK. New staging system of the fifth joint national committee report on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-V) alters assessment of the severity and treatment of hypertension. *Hypertension.* 1996; 28 (5): 713 - 18.
 30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364 (9449): 1938.
-

31. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J of Cardiol.* 1996; 77 (14): 1179.
 32. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002; 105 (3): 310 - 15.
 33. The GI. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001; 141 (2): 190.
 34. The global use of strategies to open occluded coronary arteries II. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335 (11): 775 - 82.
 35. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (19): 2345 - 53.
 36. Alter DA, Iron K, Austin PC, Naylor CD. Socioeconomic status, service patterns, and perceptions of care among survivors of acute myocardial infarction in Canada. *JAMA.* 2004; 291 (9): 1100 - 07.
 37. Alter DA, Iron K, Austin PC, Naylor CD, Williams JI, Tu JV, et al. Influence of education and income on atherogenic risk factor profiles among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2004; 20 (12): 1219 - 28.
 38. Alter DA, Venkatesh V, Chong A. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk-adjustment index across socioeconomic strata among patients discharged from the hospital after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006; 151 (2): 323.
 39. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007; 153 (1): 29-35.
 40. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-q-
-

- wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;.100.(15):.1593 - 601.
41. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997; 337 (7): 447 - 52.
 42. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001; 344 (25): 1879 - 87.
 43. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J*. 2002; 23 (3): 223 - 29.
 44. Samaha FF, Kimmel SE, Kizer JR, Goyal A, Wade M, Boden WE. Usefulness of the TIMI risk score in predicting both short- and long-term outcomes in the veterans affairs non-q-wave myocardial infarction strategies in-hospital (VANQWISH) trial. *Am J of Cardiol* 2002; 90 (9): 922.
 45. Soiza RL, Leslie SJ, Williamson P, Wai S, Harrild K, Peden NR, et al. Risk stratification in acute coronary syndromes - does the TIMI risk score work in unselected cases? *QJM*. 2006; 99 (2): 81 - 87.
 46. The PTI. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1998; 339 (7): 436 - 43.
 47. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang W-C, 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. *Circulation*. 2000; 101 (22): 2557 - 67.
 48. Goncalves PDA, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005; 26 (9): 865 - 72.
-

49. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KAA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*. 2007; 100 (1): 11 - 18.
 50. Serrano Jr CV. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Barueri, SP: Manole; 2009.
 51. Santos ESD. *Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST [doutorado]*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.
 52. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation*. 1998; 97 (24): 2386 - 95.
 53. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (1): 22 - 9.
 54. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes - The enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290 (16): 2174 - 81.
 55. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes observations from The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004; 109 (4): 494 - 99.
 56. Magalhães MAd, Brito Jr FS, Almeida BO, Amorim IMG, Nascimento TCDC, Abizaid AAC, et al. Long-term outcomes of unrestricted use of drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2007; 15 (4): 350 - 56.
 57. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome - Estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291 (22): 2727 - 33.
 58. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the
-

- risk of 6-month post discharge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291 (22): 2727 - 33.
59. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104 (25): 3034 - 38.
 60. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Trends in case-fatality in 117718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. *Eur Heart J*. 2000; 21 (22): 1833 - 40.
 61. Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, et al. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98 (2): 160.
 62. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116 (7): e148 - 304.
 63. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 110 (9): e82 - 293.
 64. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 116 (22): 2634 - 53.
 65. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing committee to update the 2001
-

- guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112 (12): e154 - 235.
66. Kaul PP, Chang W-CP, Westerhout CMM, Graham MMMD, Armstrong PWMD. Differences in admission rates and outcomes between men and women presenting to emergency departments with coronary syndromes. *CMAJ*. 2007; 177 (10): 1193 - 99.
 67. Chang W-C, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Fu Y, Chowdhury T, et al. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction vs. unstable angina. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (20): 2476 - 84.
 68. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med*. 2008; 121 (7): 597.e1.
 69. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men. *Am J Crit Care*. 2008; 17 (1): 14 - 24.
 70. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM, et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20 290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007; 93: 1369 - 75.
 71. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007; 115 (9): 1067 - 74.
 72. Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, Neto JMR, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003; 146 (2): 331.
 73. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287 (19): 2570 - 81.
 74. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA myocardial infarction register study group. *Diabetes Care*. 1998; 21 (1): 69 - 75.
-

75. Hirakawa Y, Masuda Y, Uemura K, Kuzuya M, Kimata T, Iguchi A. Differences in in-hospital mortality between men and women with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in Japan: Tokai acute myocardial infarction study (TAMIS). *Am Heart J* 2006; 151 (6): 1271 - 75.
 76. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, Cohen JD. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young-women. *Circulation*. 1992; 85 (3): 905 - 9.
 77. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354 (12): 1264 - 72.
 78. 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 (25): 3143 - 3421.
 79. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326 (7404): 1423.
 80. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*; 366 (9493): 1267 - 78.
 81. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*. 2008; 117 (24): 3062 - 69.
 82. Lagerqvist B, Safstrom Ka, Stahle E, Wallentin L, Swahn E, the FIISGI. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (1): 41 - 8.
 83. Antonucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, et al. Sex-based differences in clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 289 - 93.
 84. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CNB, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008; 117 (14): 1787 - 801.
-

85. Elkoustaf RA, Boden WE. Is there a gender paradox in the early invasive strategy for non ST-segment elevation acute coronary syndromes? *Eur Heart J.* 2004; 25 (18): 1559 - 61.
 86. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med* 2005; 353 (7): 671 - 82.
 87. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2005; 111 (7): 940 - 53.
 88. Aguado-Romeo M, Marquez-Calderon S, Buzon-Barrera M, the Medical Practice Variations Andalusian G. Hospital mortality in acute coronary syndrome: differences related to gender and use of percutaneous coronary procedures. *BMC Health Serv Res.* 2007; 7 (1): 110.
 89. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet.* 2002; 360 (9335): 743.
 90. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288 (24): 3124 - 29.
 91. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300 (1): 71 - 80.
 92. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002; 288: 3124 - 9.
 93. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (can rapid risk
-

- stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (6): 832.
94. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med.* 2005; 18: 671 - 82.
 95. Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2007; 93 (11): 1357 - 62.
 96. Vincent SD, Judith AB, Lorelei LG, William WON, Cindy LG. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (9): 1035.
 97. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33 (6): 1533 - 39.
 98. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001; 286 (6): 708 - 13.
 99. Alexander KP, Newby K, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, Part I Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes - A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association council on clinical cardiology - In collaboration with the society of geriatric cardiology. *Circulation.* 2007; 115 (19): 2549 - 69.
 100. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, Part II - ST-segment-elevation myocardial infarction - A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association council on clinical cardiology - In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115(19):2570-2589.
-

101. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206 - 52.
 102. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: A report from the second national registry of myocardial infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (8): 1389 - 94.
 103. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm Jr RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997; 278 (3): 212 - 16.
 104. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282 (6): 539 - 46.
 105. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertension*. 2001; 10 (2): 257 - 61.
 106. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2006; 111 (1): 81 - 98.
 107. Diercks DB, Ohman EM. Hypertension with acute coronary syndrome and heart failure. *Ann Emerg Med*. 2008; 51 (3, Supp 1): S34.
 108. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic-hypertension - role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary-arteries. *Circ Res* 1991; 69 (1): 107 - 15.
 109. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS, Reddy HK, Campbell SE. Myocardial Fibrosis - Role of ventricular systolic pressure, arterial-hypertension, and circulating hormones. *Basic Res Cardiol* 1991; 86: 25 - 31.
 110. Skyschally A, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Circ J* 2003; 67 (4): 279 - 86.
 111. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in six european countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289 (18): 2363 - 69.
-

112. Avezum Á, Piegas LS, Pereira JCR. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 206 - 13.
 113. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006; 333 (7578): 1091 - 94.
 114. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor Control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004; 291 (3): 335 - 42.
 115. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated Risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25 (7): 1129 - 34.
 116. Kjaergaard SC, Hansen HHT, Fog L, Bulow I, Christensen PD. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scandinavian Cardiovasc J.* 1999; 33 (3): 166 - 70.
 117. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation.* 2000; 102 (9): 1014 - 19.
 118. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1998; 15 (4): 308 - 14.
 119. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996; 93 (3): 450 -6.
 120. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1089 - 96.
 121. Jha P, Peto R, Zatonski W, Boreham J, Jarvis MJ, Lopez AD. Social inequalities in male mortality, and in male mortality from smoking: indirect estimation from national death rates in England and Wales, Poland, and North America. *Lancet.* 2006; 368 (9533): 367.
-

122. O'Donoghue M, Morrow DA. The future of biomarkers in the management of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (4): 309 - 14.
 123. Nacv Writing Group M, Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007; 115 (13): e356 - 75.
 124. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-mb for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000; 85 (7): 801.
 125. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000; 21 (18): 1502 - 13.
 126. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008; 372 (9638): 570 - 84.
 127. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow C-M, Fitchett D, Stanton E, et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*. 2004; 25 (22): 2006 - 12.
 128. Fleming SM, Daly KM. Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: A meta-analysis of published trials. *Cardiology*. 2001; 95 (2): 66.
 129. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *Am Coll Cardiol* 2001; 38 (2): 478.
 130. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction - an overview. *Heart Lung Circ*. 2007; 16 (Supp 3): S71.
 131. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 94 (6): 1291.
 132. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem*. 2002; 48 (9): 1432.
 133. Rao ACR, Collinson PO, Rose AJ, John C, Canepa-Anson R, Joseph SP. Prospective evaluation of the role of routine cardiac troponin T measurement to identify left
-

- ventricular ejection fraction < 40% after first myocardial infarction. *Heart*. 2003; 89 (5): 559 - 60.
134. Cubbon RM, Rajwan A, Abbas A, Gale CP, Grant PJ, Wheatcroft SB, et al. Hyperglycaemia, in relation to sex, and mortality after acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14 (5): 666 - 71.
 135. Armstrong PW, Fu Y, Chang W-C, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb Trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation*. 1998; 98 (18): 1860 - 68.
 136. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson T, Hartford M. Impact of diagnosis and sex on long-term prognosis in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2007; 154 (3): 482.
 137. Eagle KA, Goodman SG, Avezum Á, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002; 359 (9304): 373.
 138. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, Vaccarino V, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA*. 1997; 277 (21): 1683 - 8.
 139. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004; 109 (10): 1223 - 5.
 140. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L, Varani E, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J*. 2008; 29 (15): 1834 - 42.
 141. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet*. 1999; 354 (9180): 708.
 142. Tricoci P, Likhnygina Y, Berdan LG, Steinhubl SR, Gulba DC, White HD, et al. Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Circulation*. 2007; 116 (23): 2669 - 77.
-

143. Lee CH, Tan M, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Grima EA, et al. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (3): 291 - 6.
 144. Vivas D, Garcia-Rubira JC, Gonzalez-Ferrer JJ, Nunez-Gil I, del Prado N, Fernandez-Ortiz A, et al. Prognostic value of first fasting glucose measurement compared with admission glucose level in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (5): 458 - 64.
 145. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008; 117 (12): 1610 - 19.
 146. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3078 - 86.
 147. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdottir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 116 (3): 315.
 148. Porter A, Assali AR, Zahalka A, Iakobishvili Z, Brosh D, Lev EI, et al. Impaired fasting glucose and outcomes of ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary percutaneous intervention among patients without previously known diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2008; 155 (2): 284.
 149. Farin HMF, Abbasi F, Kim SH, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. The relationship between insulin resistance and dyslipidaemia in cigarette smokers. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9 (1): 65 - 9.
 150. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ.* 2004; 328 (7446): 977 - 80.
-

151. Pell JP, Haw S, Cobbe S, Newby DE, Pell ACH, Fischbacher C, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 359 (5): 482 - 91.
 152. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363 (9411): 757.
 153. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000; 86 (12 Supp 1): 19.
 154. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Afzal HY, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008: ehn018.
 155. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Anti-inflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004; 95 (8): 764 - 72.
 156. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96 (12): 1221 - 32.
 157. Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. *Circulation*. 2005; 111 (14): 1847 - 54.
 158. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein b in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005; 112 (22): 3375 - 83.
 159. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL Cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005; 294 (3): 326 - 33.
 160. Neskovic AN, Otasevic P, Bojic M, Popovic AD. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: A closer look into an old clinical classification. *Am Heart J*. 1999; 137 (2): 361.
 161. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. *Circulation*. 1995; 91 (6): 1659 - 68.
-

162. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004; 25 (21): 1911 - 19.
 163. Segev A, Strauss BH, Tan M, Mendelsohn AA, Lai K, Ashton T, et al. Prognostic significance of admission heart failure in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). *Am J Cardiol* 2006; 98 (4): 470 - 3.
 164. Newby LK. Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrifiban after acute coronary syndromes: study design of the sibrifiban versus aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial. *Am Heart J* 1999; 138 (2): 210 - 8.
 165. Randomized trial of aspirin, sibrifiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001; 103 (13): 1727 - 33.
 166. Kramer JM, Newby LK, Chang W-C, Simes RJ, Van de Werf F, Granger CB, et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003; 24 (23): 2133 - 41.
 167. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002; 23 (15): 1177 - 89.
 168. Richard CB, Maureen B, Joel MG, Frederick AS, Steven PB, William F, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. *Am Heart J.* 1998; 135 (5): 786.
-