

ELIZABETE SILVA DOS SANTOS

**Escore de risco Dante Pazzanese
para Síndrome Coronária Aguda
sem supradesnivelamento do segmento ST**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Dr. Ari Timerman

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Elizabete Silva dos

Escore de risco Dante Pazzanese para Síndrome Coronária Aguda sem
supradesnivelamento do segmento ST / Elizabete Silva dos Santos. -- São Paulo,
2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Ari Timerman.

Descritores: 1.Angina instável 2.Infarto do miocárdio 3.Prognóstico 4.Fatores de
risco

USP/FM/SBD-102/08

“Depois de examinar as partes mais importantes do coração, sem encontrar nada que justificasse a morte súbita do paciente ou os sintomas que a precederam, eu estava fazendo um corte transverso próximo da base do coração, quando a faca se deparou com alguma coisa dura, como se fossem pequenas pedras. Lembro-me que olhei para o velho teto, pensando que algo tivesse caído de lá. Examinando melhor, a verdadeira causa apareceu:

As coronárias tinham se transformado em canais ósseos.”

*Primeira descrição científica de uma placa aterosclerótica coronariana,
feita ao redor de 1790, por Edward Jenner (1749-1823),
o descobridor da vacina contra a varíola.*



Por meio deste trabalho, faço uma homenagem ao mestre da cardiologia brasileira, Dr. Dante Pazzanese (1900 – 1975), exemplo de coragem e de entusiasmo, aliados ao conhecimento científico, tão necessários para engendrar as ações que nos ajudam a realizar nossos objetivos.

Em 1943, foi o criador da Sociedade Brasileira de Cardiologia e, em 1954, fundou o Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo, hoje um conceituado hospital–escola do mais elevado nível no cenário nacional e internacional que, em justa homenagem, passou a receber seu nome, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Sua importância histórica e humana para a cardiologia no Brasil, é fundamentada, sobretudo pela sua incansável busca por novos conhecimentos e aspectos sociais que emergiam das conquistas cardiológicas e que foram reconhecidos mundialmente.

DEDICATÓRIAS

A meu amado filho Bruno,
meu grande sonho que se tornou realidade e o verdadeiro amor de minha vida...

A meu querido pai Eurico Torres,
do qual sinto muita saudade e que, para mim é o exemplo de sabedoria, coragem e
alegria de viver...

A minha querida mãe Maria José,
meu eterno agradecimento pela sua dedicação e amor sempre presentes, desde o
início de minha existência...

A minha tia e amiga Eva Maria,
pela sua amizade e palavras de carinho e entusiasmo...

A minha avó Maria Jovelina,
que, na fase inicial de minha vida, me deixou vivas lembranças que ainda hoje
cultivo com grande alegria...

A meu querido irmão Edgar José,
apesar de seu pouco tempo de vida, mostrou-me que todos nós temos uma missão a
cumprir, não importa o tempo que a vida nos dê...

A minha amiga Marina Durand,
pelos ensinamentos tão importantes para minha jornada...

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus e à Santa Rita de Cássia, por terem me dado determinação, coragem e momentos de sabedoria, tão importantes para a elaboração deste estudo.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que, em 1989, me acolheu de braços abertos com muito carinho e profissionalismo.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo seu incentivo e oportunidade à pesquisa científica fundamentais à realização desta tese.

A meu orientador, Dr. Ari Timerman, que de forma calorosa segue transmitindo importantes conhecimentos na estrada da medicina. Obrigada, por ter dedicado grande parte do seu tempo, com muita paciência, rigor científico e amizade que ajudaram a elucidar as dúvidas existentes no caminho desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas, pelas palavras de incentivo e entusiasmo, assim como o apoio demonstrado sempre presente na aquisição do material necessário à elaboração desta tese.

A meus amigos e colegas Dra. Maria Teresa Cabrera Castillo, Dr. Marcos Paulo Pereira e Dr. Luiz Minuzzo, pela importante contribuição na coleta de dados.

A todos os plantonistas do Pronto-Socorro, pela colaboração nos dois anos de inclusão dos pacientes deste estudo.

A todos os enfermeiros e auxiliares de enfermagem do Pronto-Socorro, em especial, aos enfermeiros Maria Selma Pacheco Peixoto, Márcia Viana de Oliveira Klassen, Ana Paula Dias de Oliveira e Edvaldo Martins Ramos, pela colaboração na coleta de dados.

À secretária Márcia Lílian da Silva Figueira, o meu especial agradecimento, pelo apoio e tão importante trabalho na elaboração deste manuscrito.

A Valéria Troncoso Baltar, pela realização da análise estatística e pelas sugestões que tanto enriqueceram este trabalho.

Aos funcionários do SAME do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial, Lílian Roberta Costa Otoni, Nadja Maria Felizola Batista e Helena das Dores Alfenas, pela aquisição dos prontuários.

Ao Dr. Carlos Eduardo Ferreira, Fernanda Cavaleiro Fernandes, Nívea Aparecida de Campos Salvarani e Maria de Lourdes Nunes Kono, membros do laboratório clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela realização dos exames laboratoriais.

Aos Doutores Dalmo Antônio Ribeiro Moreira e Romeu Sérgio Meneghelo, pelas valiosas sugestões, fundamentais na análise dos dados eletrocardiográficos.

À bibliotecária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Anna Simene Leite, pela valiosa contribuição nas correções das referências bibliográficas.

Às funcionárias da biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Genny de Toledo e Claudiana Góis dos Santos, pela colaboração na aquisição dos periódicos.

Aos funcionários do setor de cardiologia intervencionista Reginaldo Barreto de Jesus e Wagner Vieira Pinto, pela contribuição na elaboração dos dados de cinecoronariografia.

À professora Ivone Borelli, pela seriedade na revisão de língua portuguesa.

Meu especial agradecimento aos pacientes, que fizeram parte da casuística deste estudo, pela confiança por eles depositada em nosso trabalho diário.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

	<i>Página</i>
1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Geral.....	2
1.2. Fisiopatologia das síndromes coronárias agudas.....	5
1.3. Variáveis clínicas de estratificação de risco.....	8
1.4. Variáveis eletrocardiográficas de estratificação de risco.....	10
1.5. Biomarcadores plasmáticos na estratificação de risco.....	11
1.5.1. Troponinas cardíacas.....	11
1.5.2. Proteína C reativa.....	13
1.5.3. Contagem de leucócitos.....	15
1.6. Modelos de estratificação de risco.....	15
1.6.1. <i>Karnofsky Performance Status</i>	16
1.6.2. Validação prospectiva da classificação de Angina Instável de Braunwald.....	18
1.6.3. Estratificação de risco de Braunwald.....	20
1.6.4. Escore de risco <i>PURSUIT</i>	23

	<i>Página</i>
1.6.5 Escore de risco <i>TIMI</i>	25
1.6.6 Modelo de risco <i>GRACE</i>	27
2 OBJETIVO	31
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
3.1 Tipo de estudo.....	34
3.2 Local da pesquisa.....	34
3.3 População – alvo.....	34
3.4 Desenho do estudo.....	35
3.5 Variáveis analisadas.....	38
3.5.1 Características basais.....	38
• Idade.....	38
• Sexo.....	38
• Fatores de risco para doença arterial coronária.....	38
• Outros antecedentes.....	39
• Medicamentos prévios à internação.....	40
• Exame físico.....	40
3.5.2 Variáveis eletrocardiográficas.....	41
• Depressão do segmento ST.....	41
• Inversão da onda T.....	42
• Ondas Q patológicas.....	42
• Supradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T em <i>aVR</i>	42
3.5.3 Exames laboratoriais.....	42

• Hemograma.....	43
• Glicemia de jejum.....	43
• Creatinina sérica.....	44
• Potássio.....	44
• Proteína C reativa ultra-sensível.....	44
• Creatinafosfoquinase e fração MB da creatinafosfoquinase.....	44
• Troponina I cardíaca e CK-MB massa.....	45
3.6 Desfechos analisados.....	45
3.7 Análise estatística.....	46
3.7.1 Análise descritiva.....	46
3.7.2 Análise exploratória dos dados.....	47
3.7.3 Análise de regressão logística múltipla.....	48
4 RESULTADOS.....	50
4.1 Características basais.....	53
4.2 Variáveis eletrocardiográficas.....	55
4.3 Variáveis laboratoriais.....	56
4.4 Tratamento medicamentoso durante a internação.....	56
4.5 Cinecoronariografia.....	57
4.6 Evolução hospitalar.....	60
4.7 Procedimentos de revascularização miocárdica.....	61
4.7.1 Intervenção coronariana percutânea.....	61
4.7.2 Cirurgia de revascularização miocárdica.....	62

4.8 Desfechos clínicos.....	63
4.9 Análise exploratória dos dados.....	65
4.10 Análise de regressão logística múltipla.....	73
4.11 Escore de Risco Dante Pazzanese.....	79
4.12 Validação interna do Escore de Risco Dante Pazzanese.....	83
5 DISCUSSÃO.....	85
5.1 Geral.....	86
5.2 Estratificação de risco de Braunwald.....	91
5.3 Escore de risco <i>PURSUIT</i>	93
5.4 Escore de risco <i>TIMI</i>	94
5.5 Modelo de risco <i>GRACE</i>	97
5.6 Escore de Risco Dante Pazzanese.....	99
6 CONCLUSÃO.....	109
7 LIMITAÇÕES.....	111
8 ANEXOS.....	113
8.1 Anexo A.....	114
8.2 Anexo B.....	116
8.3 Anexo C.....	118
8.4 Anexo D.....	119
9 REFERÊNCIAS.....	123

LISTA DE SIGLAS

AAS	ácido acetil salicílico
AVC	acidente vascular cerebral
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
BRD	bloqueio de ramo direito
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK-MB	fração MB da creatinafosfoquinase
CPK	creatinafosfoquinase
DAC	doença arterial coronária
ECG	eletrocardiograma
EDTA	ácido etileno-diamino-tetracético
EP	erro-padrão
ESSENCE	<i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events</i>
FA	fibrilação atrial
FRISC	<i>FRagmin during Instability in Coronary artery disease</i>
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HNF	heparina não fracionada

IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICP	intervenção coronariana percutânea
IECA	inibidor da enzima conversora da angiotensina
IGP	inibidor do receptor de glicoproteína
<i>KPS</i>	<i>Karnofsky Performance Status</i>
<i>MILIS</i>	<i>Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size</i>
MP	marcapasso
<i>OPUS</i>	<i>Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes</i>
<i>OR</i>	<i>odds ratio</i> (razão de chances)
PCR	proteína C reativa
PCR-us	proteína C reativa ultra-sensível
<i>PURSUIT</i>	<i>Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (epitifibatide)</i>
RM	revascularização miocárdica
<i>ROC</i>	<i>Receptor Operating Curve</i>
SCA	síndrome coronária aguda
SST	supradesnivelamento do segmento ST
<i>TIMI</i>	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 - Preditores multivariados de morte ou infarto do miocárdio recorrente.....	20
Tabela 2 - Modelo de risco <i>PURSUIT</i>	24
Tabela 3 - Variáveis prognósticas do escore de risco <i>TIMI</i>	26
Tabela 4 - Variáveis prognósticas de mortalidade em 6 meses após a alta hospitalar – Escore de risco <i>GRACE</i>	29
Tabela 5 - Valores de referência do hemograma.....	43
Tabela 6 - Características basais da população do Escore de Risco Dante Pazzanese.....	54
Tabela 7 - Variáveis eletrocardiográficas qualitativas.....	55
Tabela 8 - Variáveis eletrocardiográficas quantitativas.....	55
Tabela 9 - Variáveis laboratoriais.....	56
Tabela 10 - Medicamentos utilizados durante a internação.....	57
Tabela 11 - Resultado da cinecoronariografia nos 734 pacientes.....	58
Tabela 12 - Complicações da cinecoronariografia com ou sem intervenção coronariana percutânea.....	59
Tabela 13 - Complicações durante a internação hospitalar.....	60
Tabela 14 - Vasos tratados em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea.....	62
Tabela 15 - Vasos tratados e enxertos empregados.....	63
Tabela 16 - Frequências simples e relativas dos desfechos clínicos analisados.....	64
Tabela 17 - Causas de óbito em 30 dias.....	65
Tabela 18 - Análise exploratória das variáveis clínicas basais qualitativas.....	67

Tabela 19 - Análise exploratória das variáveis clínicas basais quantitativas.....	69
Tabela 20 - Análise exploratória das variáveis eletrocardiográficas qualitativas...	70
Tabela 21 - Análise exploratória das variáveis eletrocardiográficas quantitativas.....	71
Tabela 22 - Análise exploratória das variáveis laboratoriais.....	72
Tabela 23 - Modelo de regressão logística incluindo a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas.....	74
Tabela 24 - Modelo de regressão logística incluindo a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica, com exceção de <i>aVR</i>	74
Tabela 25 - Modelo de regressão logística incluindo a soma em milímetros de todas as depressões do segmento ST, com exceção da derivação <i>aVR</i>	75
Tabela 26 - Modelo de regressão logística múltipla não incluindo a troponina I cardíaca.....	76
Tabela 27 - Modelo de regressão logística múltipla não incluindo a depressão do segmento ST.....	76
Tabela 28 - Modelo de regressão logística múltipla para o Escore de Risco Dante Pazzanese.....	77
Tabela 29 - Categorias de risco do Evento Dante.....	79

LISTA DE QUADROS

Página

Quadro 1 - Escore <i>KPS</i> (<i>Karnofsky Performance Status</i>).....	16
Quadro 2 - Classificação da angina instável.....	18
Quadro 3 - Risco de morte ou infarto do miocárdio não fatal a curto prazo em pacientes com angina instável.....	22
Quadro 4 - Escore de risco <i>GRACE</i> e nomograma para mortalidade por todas as causas após 6 meses da alta hospitalar.....	30
Quadro 5 - Escore de Risco Dante Pazzanese e nomograma para a probabilidade do evento Dante em até 30 dias.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Complicação trombótica da aterosclerose.....	06
Figura 2 - Fluxograma do desenho da pesquisa.....	37
Figura 3 - Fluxograma da população estudada.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1 - Evolução da liberação das proteínas cardíacas na corrente sanguínea com o tempo, depois de um episódio agudo de infarto do miocárdio...	12
Gráfico 2 - Probabilidade de eventos adversos no modelo de risco <i>PURSUIT</i>	25
Gráfico 3 - Escore de risco <i>TIMI</i>	27
Gráfico 4 - Ponto de corte para PCR-us como variável prognóstica.....	66
Gráfico 5 - Curvas <i>ROC</i> dos modelos de regressão logística múltipla das Tabelas 24, 26, 27 e 28.....	78
Gráfico 6 - Diferentes categorias de risco da probabilidade do Evento Dante.....	80
Gráfico 7 - Risco do Evento Dante com a pontuação do Escore de Risco Dante Pazzanese.....	81
Gráfico 8 - Validação interna do Escore de Risco Dante Pazzanese.....	83
Gráfico 9 - Áreas sob a curva <i>ROC</i> da Probabilidade do Evento Dante e do Escore de Risco Dante Pazzanese	84

RESUMO

Santos ES. *Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST* [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 144p.

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares representam uma importante causa de morte mundial. Geralmente, são a primeira causa, não só em países desenvolvidos, como também em desenvolvimento. Pacientes com Síndrome Coronária Aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SST) apresentam ampla variação do risco para ocorrência de óbito ou eventos isquêmicos recorrentes. Determinar o risco da ocorrência desses eventos adversos é importante para a triagem inicial na seção de emergência, assim como para identificar os que se beneficiam de condutas mais agressivas, dispendiosas e de maior morbidade e mortalidade. **OBJETIVO:** Realizar um modelo simples de estratificação de risco, facilmente aplicável no Departamento de Emergência, em uma população brasileira não selecionada de ensaios clínicos com o uso de variáveis clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas e biomarcadores plasmáticos. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** É um estudo prospectivo de pacientes com SCA sem SST recrutados de 1 de julho de 2004 a 31 de outubro de 2006. Foram submetidos a seguimento de 14 e 30 dias para análise do desfecho de morte por todas as causas, infarto (re-infarto) e revascularização miocárdica urgente por isquemia recorrente e de 180 dias para o desfecho de morte por todas as causas. Excluíram-se os pacientes com bloqueios de ramo, ritmo de marcapasso, ritmo de fibrilação atrial e os com episódio isquêmico secundário a causas não cardíacas. Para o modelo de desenvolvimento, optou-se pelo desfecho de morte por todas as causas ou infarto (re-infarto) em até 30 dias. Dados da história clínica, exame físico, eletrocardiograma da admissão, hemograma, bioquímica e biomarcadores plasmáticos foram selecionados para uma análise exploratória. As variáveis que apresentassem nível de significância menor que 10% na análise exploratória ou que fossem consideradas de relevância clínica, foram submetidas a um modelo de regressão logística múltipla. **RESULTADOS:** A população de desenvolvimento foi de 1.027 pacientes, sendo 589 homens (57,4%) e média de idade de 61,55 anos (\pm 0,35). O desfecho combinado de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias ocorreu em

54 pacientes (5,3%). Em decorrência do fenômeno de multicolinearidade entre a depressão do segmento ST e a troponina I cardíaca, estas variáveis foram combinadas. Foram identificadas sete variáveis prognósticas: idade em anos; antecedentes pessoais de diabetes melito ou acidente vascular cerebral; não uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina; combinação de elevação da troponina I cardíaca e depressão do segmento ST; creatinina sérica. O *C statistic* para o modelo de desenvolvimento foi de 0,78 e para o Escore de Risco Dante Pazzanese foi de 0,74. CONCLUSÃO: Em pacientes com SCA sem SST, o Escore de Risco Dante Pazzanese mostrou-se de fácil execução, com alto valor preditivo para eventos cardiovasculares em 30 dias de evolução, orientando o prognóstico e o tratamento desses pacientes. Pode ser fonte de informações à equipe médica, ao paciente e a seus familiares, englobando importante informação prognóstica.

Descritores: 1.Angina instável 2.Infarto do miocárdio 3.Prognóstico
4.Fatores de risco

SUMMARY

Santos ES. *Dante Pazzanese risk score for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 144p.

BACKGROUND: Cardiovascular diseases are usually the leading cause of death in both developed and developing countries. Patients with non-ST-segment elevation (NSTE) acute coronary syndrome (ACS) are at varying degrees of risk for death and recurrent ischemic events. It is important that the risk for these adverse events be determined for the initial screening at the emergency department, as well as for identifying patients who may benefit from treatment options that are more aggressive, expensive and associated with higher morbidity and mortality. **OBJECTIVE:** To develop a simple risk-stratification model, easily performed in the Emergency Department setting, based on a non-selected Brazilian sample of clinical trials using clinical, electrocardiographic, and biochemical variables, as well as plasma biomarkers. **PATIENTS AND METHODS:** This is a prospective study of patients with NSTE-ACS recruited from July 1 2004 to October 31 2006. Patients were followed up for 14 and 30 days to assess the endpoints of all-cause mortality, infarction (reinfarction), and urgent myocardial revascularization due to recurrent ischemia, and for 180 days to assess all-cause mortality. Patients with bundle branch blocks, pacemaker rhythm, or atrial fibrillation were excluded from the study, as were those with ischemic episodes of non-cardiac causes. For the model under development the endpoint chosen was all-cause mortality or infarction (reinfarction) up to 30 days. Data on clinical history, physical examination, admission electrocardiogram, blood cell count, biochemistry, and plasma biomarkers were selected for an exploratory analysis. Variables with a significance level of less than 10% on the exploratory analysis or considered clinically relevant were included in a multiple logistic regression model. **RESULTS:** The study population included 1027 patients, of which 589 were men (57.4%). Mean age was 61.55 (\pm 0.35). Fifty-four patients (5.3%) reached the endpoints of death and/or infarction (reinfarction) within 30 days. Due to the multicollinearity phenomenon between ST-segment depression and cardiac troponin I, these variables were combined. Seven prognostic variables

were identified, namely, age in years, past history of diabetes mellitus or stroke, non-use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, increased cardiac troponin I levels combined with ST-segment depression; and serum creatinine. The C-statistic for the model was 0.78, and for the Dante Pazzanese Risk Score was 0.74. CONCLUSION: In non-ST-segment elevation ACS patients, the Dante Pazzanese Risk Score proved to be easy to perform, with a high predictive value for cardiovascular events at 30 days, guiding prognosis and treatment of these patients. It may be a source of information for the medical team, the patients and their families, including important prognostic data.

Descriptors: 1.Unstable angina 2.Myocardial infarction 3.Prognosis 4.Risk factors

1 INTRODUÇÃO



1.1 Geral

As doenças cardiovasculares constituem uma importante causa de morte em todo o mundo. Geralmente, esse conjunto de doenças representa a primeira causa não só nos países desenvolvidos, mas também naqueles em desenvolvimento.¹ Entretanto, observa-se que, as taxas na mortalidade por doença isquêmica do coração, têm declinado desde o final da década de 1960, persistindo de forma acelerada no final da década de 1980.² Na maioria dos países do ocidente, constituem a primeira causa de óbito em importante parcela da população adulta.³

Na primeira metade da década de 1990, as doenças cardiovasculares representavam valores em torno de 30% do total de mortes no Brasil, destacando-se, pela sua magnitude, a doença isquêmica do coração em suas diversas modalidades de apresentação e as doenças cerebrovasculares.¹ Apesar disto, constatou-se redução na sua mortalidade no período de 1979 a 1996, atribuindo-se este fato ao melhor controle nos fatores de risco e aos progressos na qualidade do atendimento médico.⁴

Em 1923, Wearn descreveu em um grupo de 19 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), confirmado por necropsia, ataques de angina do peito que precederam o infarto do miocárdio e serviram como determinante da presença de doença arterial coronária (DAC).⁵

Em 1937, Sampson e Eliaser Jr.⁶ e Feil,⁷ separadamente, descreveram uma síndrome consistindo de dor anginosa aguda e prolongada que, com freqüência, evoluía para IAM e que eles denominaram de “IAM iminente”. Outros termos usados para designar esta situação clínica incluíram “angina pré-infarto”, “angina em

crescendo”, “estado anginoso”, “angina acelerada”, “insuficiência coronariana aguda” e “síndrome coronariana intermediária”. Pela primeira vez, em 1971, o termo angina instável foi utilizado.⁸

A Síndrome Coronária Aguda (SCA) que inclui angina instável e IAM (com ou sem supradesnivelamento do segmento ST [SST]) constitui uma das maiores preocupações da cardiologia clínica. O século XX foi marcado por importante evolução nos conceitos dessa síndrome.

Com a introdução do eletrocardiograma (ECG), em 1902, ocorreu maior avanço na definição do IAM, fornecendo a base para os cuidados na era moderna.⁹ Na segunda metade desse mesmo século, com o advento da cinecoronariografia, foi possível conhecer em vida a estenose coronária em decorrência da aterosclerose. A introdução desta técnica diagnóstica permitiu o desenvolvimento racional das diversas modalidades de tratamento, tais como: a cirurgia de revascularização miocárdica (RM) e, subseqüentemente, a intervenção coronariana percutânea (ICP).⁹

Pacientes que se apresentam com SCA sem SST, são diagnosticados, como tendo angina instável ou IAM sem SST. Em decorrência da natureza heterogênea dessa população, há uma ampla variação do risco para ocorrência de óbito ou eventos isquêmicos recorrentes.¹⁰⁻¹⁵

Determinar o risco da ocorrência desses eventos adversos é importante, não apenas para a triagem inicial na seção de emergências onde será definido o local ideal para realização dos cuidados médicos, assim como serão identificados os pacientes que possam se beneficiar de condutas mais potentes, dispendiosas e, muitas vezes, arriscadas.¹⁰

A decisão de qual terapia utilizar para pacientes individuais depende da apresentação clínica e dos benefícios estimados com o tratamento instituído.¹⁶ É fundamental determinar as características clínicas que sugerem maior risco de complicações precoces. Nessa situação, o tratamento deve proporcionar benefícios que compensem os riscos de resultados adversos, na ausência de uma terapia específica.^{17,18}

Durante as últimas duas décadas, a estratégia para estratificação de risco em pacientes com SCA tem apresentado grande evolução.¹⁹ De uma prática, que envolvia unicamente uma avaliação de isquemia residual e disfunção ventricular esquerda após IAM, hoje objetiva uma avaliação inicial no Departamento de Emergência de variáveis clínicas, que possam prever o risco de resultados adversos.¹⁹

Além disso, a formulação e a atualização da avaliação prognóstica em pontos bem definidos no tempo são necessárias: 1. Na apresentação ao Departamento de Emergência, para decidir se o paciente deve ou não ser admitido e, se admitido, qual o local mais apropriado para realização dos cuidados médicos (unidade de dor torácica ou unidade coronariana); 2. Com 24 a 48 horas, após a admissão, para definição do tratamento hospitalar, de acordo com a evolução clínica; 3. Na alta hospitalar, para decisão do tratamento ótimo a médio prazo; 4. De 3 a 6 meses após a alta, para selecionar estratégias a longo prazo.²⁰

A estratificação de risco é realizada e iniciada imediatamente na apresentação, para objetivar decisões terapêuticas já no primeiro contato com o paciente, sendo considerada ponto-chave da avaliação inicial, porque os médicos tratarão de modo diferente os pacientes, conforme seu risco de morte ou de eventos isquêmicos recorrentes.¹⁹

A noção de estratificação de risco imediata em pacientes com SCA sem SST primeiro foi proposta nas diretrizes norte-americanas de angina instável publicadas em 1994,¹² sendo, atualmente, bastante apoiada em evidências.

Diretrizes atuais recomendam esta estratégia o mais precoce possível, com a orientação para terapia antitrombótica e antiisquêmica máxima para aqueles de alto risco e, por outro lado, alta precoce, após um breve período de observação, aos de mais baixo risco.²¹

Pacientes que apresentem desconforto torácico, devem ser submetidos à estratificação de risco precoce, focalizando os sintomas anginosos, achados do exame físico, alterações eletrocardiográficas e biomarcadores de injúria cardíaca. (Classe I; Nível de evidência C).²²

O entendimento da probabilidade de eventos adversos e o da estratificação de risco são pautados no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos de instabilidade da placa e no desenvolvimento de marcadores clínicos, de sua intensidade e persistência.²⁰

1.2 Fisiopatologia das Síndromes Coronárias Agudas

A aterosclerose, que tem sua gênese nos primeiros anos de vida de um indivíduo, é uma doença crônica, progressiva e generalizada, apresentando como principais complicações as estenoses arteriais, a ruptura da placa aterosclerótica e a trombose. É um processo inflamatório que, de modo seletivo, afeta as artérias e é altamente prevalente em ambos os sexos.²³

A trombose, que é o mecanismo crítico entre a aterosclerose crônica e a aguda, pode levar de modo repentino a complicações agudas como morte súbita, angina

instável, IAM ou acidente vascular cerebral. Hoje, considera-se que a ruptura da placa aterosclerótica, comumente, causa trombose aguda.

Dois mecanismos principais de ruptura da placa provocam a maioria dos trombos coronarianos. Um deles, responsável por dois terços dos infartos agudos do miocárdio, envolve uma fratura física da capa fibrosa da placa aterosclerótica. O outro corresponde à erosão superficial da camada íntima, responsável por cerca de um quarto dos IAM (Figura 1).²⁴

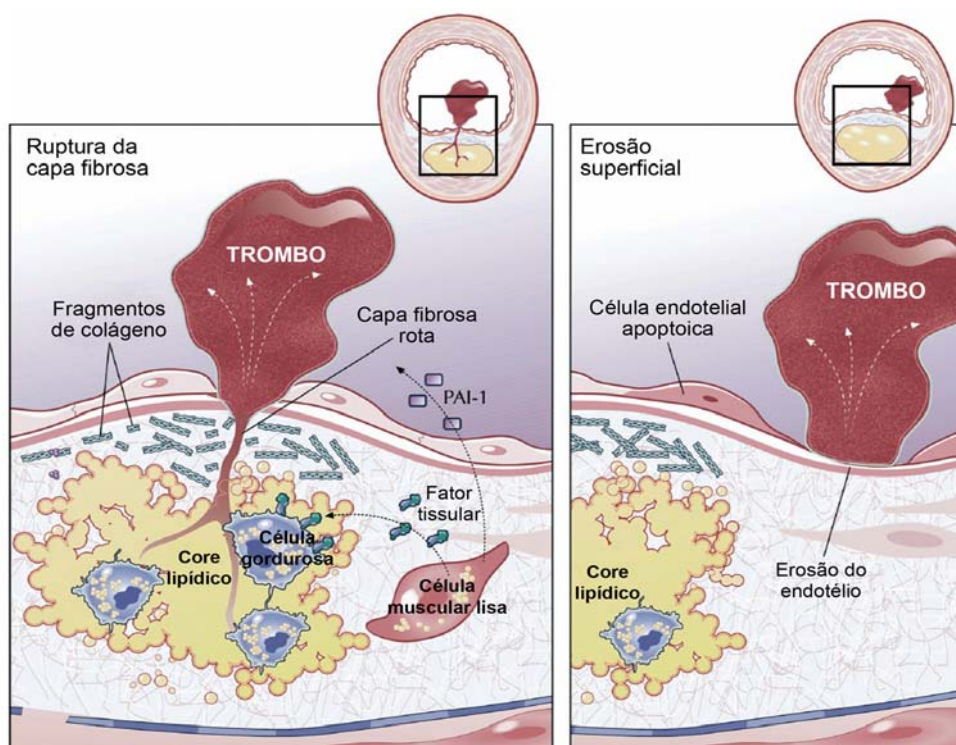


Figura 1 - Complicação trombótica da aterosclerose. O painel à esquerda corresponde a uma ruptura da capa fibrosa da placa, permitindo o contato do sangue e de seus fatores de coagulação com o fator tissular expresso por macrófagos e células musculares lisas. As células ativadas no local da placa, incluindo célula endotelial e células musculares lisas, liberam grandes quantidades do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (*PAI* - 1), um potente inibidor das enzimas fibrinolíticas endógenas, também, encontradas na placa, como a uroquinase e o ativador tissular do plaminogênio. O painel à direita representa o segundo mecanismo mais freqüente na formação do trombo coronariano, que corresponde à erosão superficial das células endoteliais, talvez causada por descamação ou apoptose endotelial.²⁴

O processo que leva à eventual ruptura ou erosão da placa aterosclerótica envolve mecanismos inflamatórios, incluindo disfunção endotelial, migração de leucócitos, degeneração da matriz extracelular e ativação plaquetária.^{25,26} A SCA é

multifatorial e ocorre em resposta à inflamação, ruptura da placa e subsequente trombose que induz à obstrução mecânica progressiva e dinâmica.^{25,27}

Provavelmente, a ruptura da capa fibrosa da placa reflita um desequilíbrio entre as forças que se chocam com a capa da placa e sua força mecânica.²⁸ As forças intersticiais do colágeno proporcionam maior resistência biomecânica à ruptura da capa fibrosa. Assim, o metabolismo do colágeno parece participar na regulação da propensão à ruptura da placa aterosclerótica. Os fatores que diminuem a síntese de colágeno pelas células musculares lisas, podem prejudicar sua habilidade para reparar e manter a capa fibrosa da placa.²⁹

Além da redução da síntese de colágeno pelas células musculares lisas, o catabolismo aumentado das macromoléculas da matriz extracelular, que forma a capa fibrosa, também, pode contribuir para o enfraquecimento dessa estrutura, tornando-a suscetível à ruptura e, portanto, à trombose. Por um lado, o adelgaçamento da capa fibrosa da placa, como resultado da redução da síntese de colágeno e, por outro lado, pelo aumento de sua degradação, caracteriza as placas ateroscleróticas que rompem e causam IAM.³⁰

Na placa vulnerável, também, é proeminente o acúmulo de macrófagos e de grande conteúdo de lipídeos. Do ponto de vista estritamente biomecânico, um grande acúmulo de lipídeos pode servir para concentrar as forças mecânicas nos bordos da placa, local comum de sua ruptura. O macrófago ativado, característico da região central da placa, produz citocinas e enzimas de degradação da matriz, regulando aspectos do catabolismo da matriz extracelular e, portanto, da apoptose das células musculares lisas. Macrófagos apoptóticos, assim como células musculares lisas

podem gerar fatores teciduais, potentes estimuladores da trombose microvascular após a ruptura da placa.²⁹

A ruptura de uma placa aterosclerótica vulnerável leva à exposição de colágeno e do fator tecidual ao meio intravascular, estimula a adesão com posterior ativação e agregação das plaquetas e formação de um trombo composto de agregados plaquetários e fibrina, obstrução parcial da artéria coronária e redução do fluxo sanguíneo coronariano. Conseqüentemente, ocorre redução da oferta de oxigênio para o coração e isquemia miocárdica, originando os sintomas a ela relacionados.²¹

1.3 Variáveis clínicas de estratificação de risco

No primeiro contato com o paciente com dor torácica sugestiva de um evento isquêmico coronariano agudo, é possível identificar subgrupos de mais alto risco, tanto a curto como a longo prazos pelas características dos sintomas, seus antecedentes pessoais e exame físico. Vários fatores clínicos têm sido associados com maior risco de eventos adversos, como avançar da idade,^{10,16,31} antecedente de diabetes melito, RM prévia,³² evidência de insuficiência cardíaca congestiva³² (ICC), desenvolvimento de angina refratária^{21,33} ou de repouso.³⁴

Pacientes idosos com DAC apresentam lesões coronárias mais graves, em comparação com pacientes mais jovens e experimentam resultados mais desfavoráveis.³¹ Assim, o avançar da idade é considerado uma variável de risco universal, pois está presente em praticamente todos os modelos de estratificação de risco.

Estudos vêm demonstrando que os pacientes diabéticos têm aumentada agregação plaquetária,^{35,36} embora a importância clínica dessa observação permaneça

incerta.³⁷ O diabetes melito é considerado o maior fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular,³⁷ levando a uma chance de três a cinco vezes maior no desenvolvimento de DAC.³⁸ Em pacientes com SCA sem SST, a presença desse fator de risco leva a uma mortalidade significativamente maior em 30 dias em comparação com os não-diabéticos, havendo uma interação favorável com o tratamento instituído, em especial, com os inibidores de glicoproteína (IGP) IIb / IIIa.³⁷

Freqüentemente, o tipo de procedimento de RM prévia é um marcador da gravidade da DAC. Em pacientes submetidos à ICP, a DAC subjacente é menos acentuada. Naqueles com cirurgia de RM, a presença de disfunção ventricular esquerda ou doença de múltiplos vasos é encontrada com mais constância. Conseqüentemente, pacientes com ICP apresentam prognóstico mais favorável.¹⁶

Da mesma maneira que nos pacientes com IAM com SST, naqueles pacientes com SCA sem SST, a classificação de Killip-Kimball,³⁹ avaliando a presença e a gravidade da insuficiência cardíaca, mostrou ser uma variável independente de informação prognóstica, tanto a curto como a longo prazos.⁴⁰ Pacientes com maior classe de Killip apresentam mais comumente depressão do segmento ST e elevação dos marcadores de necrose miocárdica.⁴⁰ Portanto, a presença de insuficiência cardíaca no momento da apresentação está associada com maior mortalidade.

Isquemia recorrente detectada durante a monitorização contínua do segmento ST pode refletir episódios de maior agregação plaquetária. Pacientes com angina instável e isquemia recorrente apresentam risco maior de infarto do miocárdio ou de morte.⁴¹

1.4 Variáveis eletrocardiográficas de estratificação de risco

Apesar dos benefícios da utilização de variáveis clínicas para estratificação de risco, é difícil determinar com segurança o prognóstico dos pacientes com SCA sem o uso de marcadores objetivos.⁴²

O eletrocardiograma de 12 derivações da admissão, especificamente, quando presente o desvio do segmento ST (elevação transitória ou depressão do segmento ST), é um importante determinante do risco de morte ou de infarto do miocárdio.⁴³⁻⁵¹ No registro *TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)* III de pacientes com angina instável e IAM sem SST, depressão recente de, pelo menos, 0,5 mm foi um determinante de resultados adversos (risco relativo de 2,45).⁵⁰

Recentemente, demonstrou-se que o risco aumentado de eventos adversos eleva-se de modo progressivo com a gravidade da depressão do segmento ST.⁵² Da mesma forma, novo bloqueio do ramo esquerdo está associado com elevado risco de morte ou de infarto do miocárdio a longo prazo (risco relativo de 2,8).⁵⁰

Em um estudo avaliando a fisiopatologia subjacente da depressão do segmento ST em pacientes com angina instável, demonstrou-se que a presença da depressão do segmento ST foi mais associada com doença de múltiplos vasos ou estenose de tronco da artéria coronária esquerda.⁴⁴

Portanto, o ECG, isoladamente ou em associação com variáveis clínicas ou marcadores de injúria cardíaca, oferece uma valiosa informação prognóstica complementar em pacientes com SCA sem SST, sendo muito útil na previsão de resultados adversos a curto ou a longo prazos.

1.5 Biomarcadores plasmáticos na estratificação de risco

Com o amplo conhecimento da fisiopatologia da aterotrombose e a maior habilidade em se identificar biomarcadores potencialmente importantes, há uma proliferação do número de biomarcadores disponíveis. Entretanto, uma tendência a favor de relatos positivos focaliza, freqüentemente, o valor prognóstico. Em SCA, os biomarcadores plasmáticos podem adicionar uma informação independente com relação à fisiopatologia, ao prognóstico e às estratégias terapêuticas.

1.5.1 Troponinas cardíacas

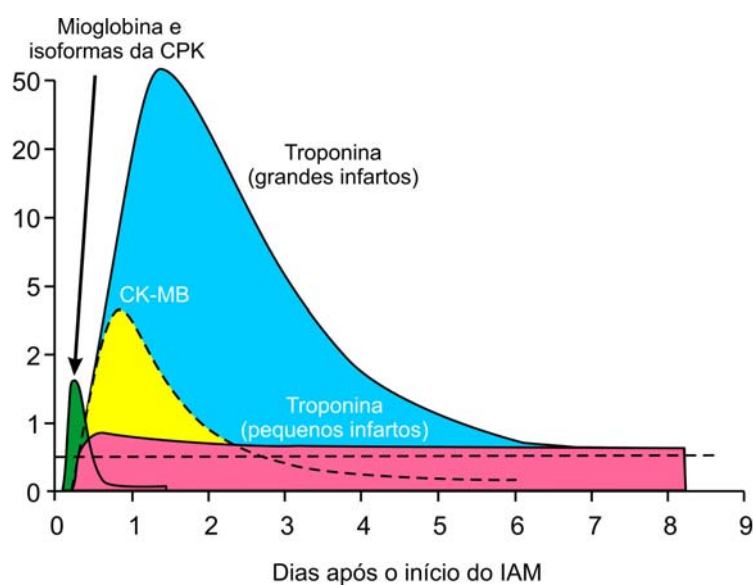
As troponinas cardíacas são consideradas os mais específicos dos marcadores bioquímicos de injúria miocárdica, demonstrando superioridade no diagnóstico de infarto do miocárdio.⁵³ Em particular, a troponina I e a T são identificadas, sendo associadas a uma seqüência específica de aminonoácidos catalogados por genes diferentes daqueles que codificam a seqüência de aminoácidos das isoformas do musculoesquelético, o que permitiu que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos, facilitando o diagnóstico de infarto.⁵⁴

Desde 1992, seu valor prognóstico em SCA foi convincentemente demonstrado,⁵⁵ sendo de grande valia para prever eventos cardiovasculares adversos, como morte e infarto do miocárdio. A taxa de eventos cardíacos maiores durante e após a hospitalização entre pacientes com angina instável classe III de Braunwald e com troponina T positiva foi de 15% comparada apenas com 1,9% entre pacientes com troponina T negativa.⁵³ Adicionalmente, lesões envolvendo um maior número de vasos estão presentes em pacientes com troponina positiva em comparação com aqueles com troponina negativa.⁵⁶ Da mesma forma, desvio do segmento ST no ECG

da admissão é significativamente mais presente em pacientes com troponina positiva.⁵⁷

Aparecem em uma fase precoce no soro depois do início dos sintomas (2 a 4 horas), com pico de 12 a 48 horas, permanecendo anormalmente elevada por 5 a 14 dias (Gráfico 1).⁵⁸

Gráfico 1 - Evolução da liberação das proteínas cardíacas na corrente sanguínea com o tempo, depois de um episódio agudo de infarto do miocárdio⁵⁸



CPK= creatinafosfoquinase; CK-MB= fração MB da creatinafosfoquinase

A extensão da necrose miocárdica em pacientes com SCA sem SST é considerada como importante indicador prognóstico,⁵⁹ afetando não apenas decisões na triagem inicial no Pronto-Socorro, mas também na escolha do tratamento médico e na indicação de estratégia invasiva.⁵³

Vários estudos investigaram o risco de morte ou de infarto não fatal em diferentes períodos de seguimento após a apresentação. Os pesquisadores do estudo *FRagmin during InStability in Coronary artery disease (FRISC)* observaram uma importante correlação entre a elevação da troponina e a mortalidade em 5 meses.⁶⁰

Stubs et al.⁶¹ mostraram uma tendência mais freqüente de morte ou de infarto entre pacientes com troponina positiva em relação àqueles com troponina negativa durante um seguimento de 3 anos (29% *versus* 17%, respectivamente; $p= 0,07$). Os investigadores do estudo *TIMI* IIIB encontraram um risco aumentado da mortalidade em 42 dias entre pacientes com angina instável e troponina positiva.⁵⁷

Uma metanálise que considerou diferentes durações no seguimento, ajudou a refinar a estimativa do grau do risco associado com elevações da troponina.⁶² A maior razão de chances para morte ou infarto, em 30 dias, foi de 2,86 (Intervalo de Confiança [IC] 95% 2,35 – 3,47; $p < 0,0001$) em pacientes com elevação do segmento ST e 4,93 (IC 95% 3,77 – 6,45; $p < 0,0001$) para pacientes sem elevação do segmento ST.⁶²

Evidenciou-se, portanto, a habilidade da troponina cardíaca em detectar necrose miocárdica na ausência de elevação do segmento ST e prever o risco de eventos adversos em ambos os grupos de pacientes.

1.5.2 Proteína C reativa

Pela primeira vez, em 1930, Tillett e Francis descreveram a proteína C reativa (PCR) como um marcador de infecção pneumocócica.⁶³ Trata-se de uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos e, possivelmente, pelas células musculares lisas e macrófagos em resposta ao estímulo inflamatório.^{64,65} É considerada um importante marcador clínico em decorrência de sua estabilidade, de resultados reproduzíveis e por ser dosada com facilidade.⁶⁴

Originalmente, a PCR foi considerada como um marcador inespecífico de inflamação, mas vários relatos sugerem que exerce um papel fisiopatológico direto no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose,⁶⁴ levando à disfunção

endotelial,⁶⁶ formação de células gordurosas,⁶⁷ redução de sobrevivência da célula progenitora endotelial e inibição de sua diferenciação⁶⁸ e ativação do sistema complemento na intimidade da placa⁶⁹ e do miocárdio isquêmico.⁷⁰

Há correlação entre elevação da troponina cardíaca e nível da PCR, embora uma porcentagem significativa de pacientes sem elevação de troponina apresente níveis elevados de PCR. A causa da PCR elevada na ausência de necrose miocárdica manifesta é incerta, mas pode estar relacionada à instabilidade da placa ou à necrose de miócito, abaixo do limite de detecção.⁷¹

Estudos têm demonstrado que a elevação da PCR, após um episódio de SCA, pode prever o risco de morte precoce⁷² e a longo prazo. Pacientes com angina instável e PCR maior que 3 mg/L na alta hospitalar são mais comumente admitidos por eventos cardiovasculares recorrentes em seguimento de um ano.⁷³

A PCR pode ser dosada por meio de uma técnica padronizada, acessível comercialmente e de alta sensibilidade [PCR-ultra-sensível (PCR-us)], apresentando pouca variação sazonal ou diurna.⁷⁴

Na distribuição dos níveis de PCR-us, diferenças importantes são encontradas em relação ao sexo e à raça. As mulheres apresentam níveis séricos aproximadamente duas vezes maiores que os homens e os homens negros, por sua vez, valores 30% maiores que os brancos.⁷⁵

As diretrizes da Associação Americana de Cardiologia e do Centro para Controle e Prevenção de Doenças recomendam que se considere a dosagem dos níveis de PCR-us em adição ao perfil lipídico em pacientes de risco intermediário para DAC (10% a 20% do risco de DAC em 10 anos), definindo-os com baixo (PCR-us < 1 mg/L), médio (PCR-us de 1 a 3 mg/L) e alto risco (PCR-us > 3 mg/L).⁷⁶ Em

pacientes com SCA, pontos de corte diferentes para PCR-us elevada em comparação com pacientes assintomáticos devem ter melhor capacidade preditiva. Na atualidade, não existe ponto de corte definido exclusivo para esse grupo de pacientes, diferentemente daqueles com DAC assintomática.

Apesar dessas recomendações, até o momento, o tratamento de pacientes com SCA não tem sido influenciado pelos níveis de PCR.

1.5.3 Contagem de leucócitos

A contagem de leucócitos reflete o estado inflamatório, sendo considerada fator prognóstico independente em pacientes com dor torácica sugestiva de SCA.⁷⁷ A leucocitose, também, está associada com maior mortalidade intra-hospitalar e desenvolvimento de insuficiência cardíaca.⁷⁸ Desta forma, a contagem de leucócitos representa uma ferramenta pouco dispendiosa para estratificação de risco de pacientes com SCA sem SST.

1.6 Modelos de estratificação de risco

Os modelos de estratificação de risco, até então publicados, foram realizados na maior parte em populações altamente selecionadas de ensaios clínicos ou em populações demograficamente diferentes da população brasileira. À medida que ocorre a evolução no tratamento médico ou o surgimento de novas estratégias terapêuticas, adequações de modelos anteriores devem ser realizadas ou novos modelos incorporados, para a análise da persistência de variáveis prognósticas ou incorporação de novas variáveis.

1.6.1 Karnofsky Performance Status

Em 1991, Brezinski et al.⁷⁹ avaliaram o significado prognóstico do *Karnofsky Performance Status* (escore *KPS*)⁸⁰ em pacientes com IAM.

O escore *KPS* representa um método de avaliação funcional do paciente, correspondendo a uma escala de 10 pontos que varia de uma função inteiramente normal (10 pontos) para um paciente moribundo (um ponto) (Quadro 1).

Quadro 1 - Escore <i>KPS</i> (<i>Karnofsky Performance Status</i>) ⁸⁰	
10	Normal, sem queixas
9	Capaz de realizar atividades diárias
8	Atividades diárias com esforço
7	Incapaz de realizar atividades diárias
6	Necessita de assistência ocasional
5	Necessita de assistência e atendimento médico freqüentes
4	Incapacitado; necessita de atendimento e assistência especiais
3	Muito incapaz; cuidado hospitalar indicado; morte não iminente
2	Muito doente; cuidado hospitalar necessário; morte iminente
1	Moribundo; morte próxima

Embora tenha sido inicialmente desenvolvido para avaliação do estado funcional de pacientes com câncer, na época ganhou aceitação para utilização independente da doença subjacente.⁷⁹

A população estudada por Brezinski et al. correspondeu àquela incluída no estudo *MILIS* (*Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size*),⁸¹ sendo este designado para determinar o efeito da administração de propranolol ou de hialuronidase sobre o tamanho do IAM.

As características basais, a evolução hospitalar e os resultados clínicos de 849 pacientes do estudo *MILIS* foram avaliados 3 semanas antes da admissão e 6 meses após o evento-índice. Os pacientes foram subdivididos em escores de um a 10 e, em seguida, separados em dois grupos. A taxa de mortalidade foi comparada entre os escores iguais ou maiores que oito e menores que oito e comparados com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo na admissão e com o teste de esforço realizado 6 meses, após o evento-índice.

Os autores constataram que os pacientes com escore menor que oito tinham maior incidência de ICC, de parada cardíaca intra-hospitalar e de mortalidade durante a hospitalização, comparados com os pacientes com escore *KPS* igual ou maior que oito.

Seis meses após o infarto, 130 pacientes morreram. Entre os sobreviventes, 473 realizaram teste de esforço. O resultado do teste de esforço e o escore *KPS*, 6 meses após, foram comparados com relação à habilidade em prever mortalidade, apresentando o escore *KPS* um alto poder preditivo. Além disso, depois da análise ajustada, observou-se que o escore menor que oito foi associado com depressão anormal do segmento ST que persistiu por mais de 6 minutos, após a fase de recuperação. A taxa acumulada de mortalidade foi mais bem prognosticada pelo baixo escore *KPS* ($p < 0,0001$) do que pela incapacidade de realizar teste ergométrico por causas cardíacas ($p < 0,02$). A mortalidade cumulativa em 4 anos foi significativamente maior em pacientes com escore *KPS* menor que oito em 6 meses, quando comparado àqueles com escore igual ou maior que oito (26,1% versus 9,1%, respectivamente; $p < 0,001$). A probabilidade do escore *KPS* prever o risco de morte em 4 anos foi quase idêntica à fração de ejeção do ventrículo esquerdo na admissão,

permanecendo ainda significante, após ajuste de outras variáveis (ambos com $p < 0,0001$).

Os achados sugeriam que o escore *KPS* poderia ser um método útil para avaliação do prognóstico do paciente com IAM.

1.6.2 Validação prospectiva da Classificação de Angina Instável de Braunwald

Em 1989, Braunwald propôs uma classificação para angina instável (Quadro 2).⁸²

Quadro 2 - Classificação da angina instável ⁸²			
Circunstância Clínica			
Gravidade	A- Desenvolve na presença de condição extracardíaca que intensifica isquemia miocárdica (angina instável secundária).	B - Desenvolve na ausência de condição extracardíaca (angina instável primária)	C - Desenvolve em 2 semanas, após infarto agudo do miocárdio (angina instável pós-infarto)
I- Novo episódio de angina acentuada ou angina acelerada; sem dor em repouso	IA	IB	IC
II- Angina em repouso no último mês, mas não nas 48 horas precedentes (angina de repouso subaguda)	IIA	IIB	IIC
III- Angina de repouso nas últimas 48 horas (angina de repouso aguda)	IIIA	IIIB	IIIC
Pacientes com angina instável podem também ser divididos em três grupos, dependendo se o episódio ocorrer: <ol style="list-style-type: none"> 1) Na ausência de tratamento para angina estável crônica; 2) Durante tratamento para angina estável crônica; e 3) Mesmo durante terapia antiisquêmica máxima. Estes três grupos podem ser designados em subgrupos 1, 2 ou 3, respectivamente. Posteriormente, os pacientes podem ser divididos entre aqueles com ou sem alterações do segmento ST-T durante episódio anginoso.			

O objetivo desta classificação foi direcionar a decisão terapêutica, auxiliar no desenho e na avaliação de ensaios clínicos, determinar o prognóstico e ajudar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para cada subgrupo.¹³

Em 1995, Calvin et al.¹³ validaram prospectivamente quatro das características da classificação de Braunwald em uma população de 393 pacientes consecutivos, admitidos com angina instável. No seguimento hospitalar, foram registradas complicações, como: morte, infarto, ICC, choque cardiogênico ou arritmia ventricular. Por intermédio de uma análise de regressão logística, foram identificadas quatro variáveis prognósticas: 1. Infarto do miocárdio em menos de 14 dias [*odds ratio* (OR) 5,72]; 2. Não utilização de betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio prévio à admissão (OR= 3,83); 3. Depressão do segmento ST à admissão (OR=2,81); 4. Necessidade de nitroglicerina intravenosa (OR= 2,33); sendo esta variável considerada equivalente à dor em repouso subjacente. Diabete melito (OR= 2,19) e idade igual ou maior que 65 anos (OR= 1,48) foram também identificadas, como variáveis significantes para o desfecho desfavorável no hospital.

Para o desfecho combinado de morte ou infarto recorrente, os dados da Tabela 1 resumizam o resultado da regressão logística.

Tabela 1 - Preditores multivariados de morte ou infarto do miocárdio recorrente

Variável	OR	IC 95%	p
Angina pós-infarto	5,3	1,78-15,81	0,003
Não uso de betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio	4,52	1,01-20,21	0,048
Depressão do segmento ST	3,79	1,65-8,69	0,002
Diabete melito	2,41	1,09-5,34	0,03
Constante	0,01	0,00-0,04	-----

OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Com estes resultados, seria possível uma adequação das estimativas das razões de chances, melhorando e simplificando a qualidade da estratificação de risco em pacientes com angina instável.

Por esta validação, a classificação de Braunwald pode ser utilizada, por intermédio de pesos diferentes de cada variável independente, no cálculo de risco individual para complicações cardíacas maiores durante a internação hospitalar.

1.6.3 Estratificação de risco de Braunwald

Com a publicação de Braunwald et al., em 1994, “*Diagnosing and Managing Unstable Angina*”,^{12,83} a estratégia de estratificação de risco precoce para eventos adversos em pacientes com angina instável foi idealizada pela primeira vez. Assim, pacientes considerados de baixo risco poderiam, em muitos casos, ser tratados ambulatoriamente. Estes corresponderiam àqueles que haviam experimentado novo episódio de angina ou exacerbação dos sintomas preexistentes, possivelmente, em

conseqüência de isquemia miocárdica, mas, que não fossem considerados episódios graves, prolongados ou não tivessem ocorrido em repouso nas últimas 2 semanas.

Dentro de um seguimento de 72 horas, uma pesquisa sistemática deveria ser realizada em busca de causas não cardíacas para explicar novos episódios de angina ou ocorrência de instabilidade em um paciente com angina estável. Para isto, cada paciente deveria ter: 1. Um novo ECG, em busca de isquemia assintomática ou arritmias; 2. Medidas de temperatura e pressão arterial; 3. Determinação do hematócrito e da hemoglobina; 4. Exame físico detalhado à procura de outras doenças cardíacas ou de hipertireoidismo.

Diagnosticada a presença de angina instável, o tratamento médico deveria ser instituído. Em pacientes de risco intermediário ou alto risco, o tratamento médico iniciar-se-ia imediatamente no Departamento de Emergência. Em pacientes de alto risco, a avaliação e o tratamento simultaneamente teriam maior urgência em comparação àqueles de risco intermediário.

Em 2000, com as diretrizes norte-americanas publicadas para o tratamento de pacientes com angina instável e IAM sem SST,⁸⁴ a estratificação de risco de Braunwald apresentou uma nova versão com a inclusão do valor prognóstico dos biomarcadores de injúria cardíaca, associado à história clínica, exame físico e achados eletrocardiográficos no momento da apresentação. Os riscos de morte e dos eventos isquêmicos recorrentes foram estimados, categorizando, da mesma forma que a versão anterior, os pacientes em baixo, intermediário e alto risco para eventos adversos (Quadro 3).

Quadro 3 - Risco de morte ou infarto do miocárdio não fatal a curto prazo em pacientes com angina instável ⁸⁴			
Variável prognóstica	Alto Risco	Risco Intermediário	Baixo Risco
	Pelo menos, uma das características abaixo deve estar presente	Nenhuma característica de alto risco, mas com alguma das que se seguem	Nenhuma característica de risco intermediário ou alto risco, mas com alguma das que se seguem
História	Sintomas isquêmicos nas últimas 48 horas	Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica ou cirurgia de RM; uso prévio de AAS	
Característica da dor	Dor prolongada (> 20 min) persistente em repouso	Dor prolongada (> 20 min) em repouso resolvida, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC; Angina em repouso (< 20 min ou aliviada com repouso ou nitrato sublingual)	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS nas duas últimas semanas com moderada ou alta probabilidade de DAC
Dados Clínicos	Edema pulmonar mais comumente relacionado à isquemia; novo ou piora de sopro sistólico de regurgitação mitral ou estertores; Hipotensão, bradicardia, taquicardia; Idade > 75 anos	Idade > 70 anos	
ECG	Angina de repouso com mudanças transitórias do segmento ST > 0,05 mV; bloqueio de ramo novo ou presumivelmente novo; TV sustentada	Inversão da onda T > 0,2 mV; Ondas Q patológicas	Normal ou não alterado durante um episódio de desconforto torácico
Marcadores de necrose miocárdica	Marcadamente elevados (por exemplo cTnI ou cTnT > 0,1 ng/ml)	Discretamente elevados (por exemplo: cTnI ou cTnT > 0,01 ng / ml, porém, < 0,1 ng/ml)	Normal
<p>Uma estimativa de risco, a curto prazo, de morte ou eventos isquêmicos recorrentes em angina instável é complexa, não podendo ser determinada unicamente com dados em um quadro. Mas, os dados deste quadro ilustram uma diretriz geral mais do que um algoritmo rígido.</p> <p>ECG= eletrocardiograma; min= minutos; mV= milivoltes; TV= taquicardia ventricular; cTnI= troponina I cardíaca; cTnT= troponina T cardíaca; CCS= <i>Canadian Cardiovascular Society</i>; ng/ml= nanogramas por mililitro; RM= revascularização miocárdica; AAS= ácido acetil salicílico; DAC= doença arterial coronária.</p>			

A estratégia de estratificação de risco precoce é considerada, desde então, uma recomendação Classe I em pacientes com suspeita de SCA, sendo a avaliação prognóstica o primeiro passo para o tratamento médico.

1.6.4 Escore de risco *PURSUIT*

Neste modelo de estratificação de risco, foi avaliada a relação entre as características basais e a ocorrência de morte ou de infarto não fatal em 30 dias.¹⁶ A população estudada correspondeu aos 9.461 pacientes do ensaio clínico *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy (PURSUIT)*.⁸⁵ Como método estatístico, foi utilizada uma análise univariada seguida de um modelo de regressão logística.

Muitas das variáveis prognósticas que foram significantes na análise univariada, permaneceram no modelo multivariado. A idade mostrou ser a variável de maior peso para o risco de morte, seguida de frequência cardíaca. Interações entre diagnóstico da admissão e idade ou frequência cardíaca foram mantidas até o modelo final.

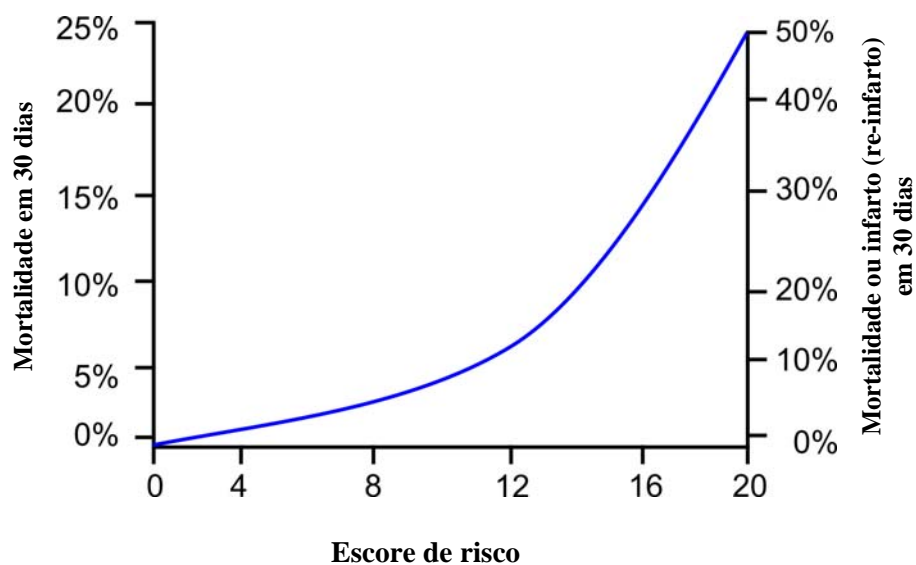
Outros importantes fatores de risco foram: sexo (mulheres foram de mais baixo risco que os homens), sintomas de angina prévia nas últimas 6 semanas, pressão arterial sistólica, depressão do segmento ST e sinais de insuficiência cardíaca. Para o desfecho composto de morte ou infarto não fatal, a idade permaneceu a variável de maior peso.

Um esquema simples para a estimativa do risco de complicações em 30 dias foi desenvolvido, sendo pontos atribuídos para cada variável prognóstica. Com relação à idade e à frequência cardíaca, pontos distintos foram designados, de acordo com o diagnóstico de angina instável ou de IAM (Tabela 2).

Tabela 2 - Modelo de risco <i>PURSUIT</i> ¹⁶		PONTOS	
		Apenas Morte	Morte ou Infarto
Idade em anos *	50	0	8 (11)
	60	2 (3)	9 (12)
	70	4 (6)	11 (13)
	80	6 (9)	12 (14)
Sexo	Feminino	0	0
	Masculino	1	1
Angina prévia (CCS)	Sem angina, I ou II	0	0
	III ou IV	2	2
Frequência cardíaca (bpm) *	80	0	0
	100	1 (2)	0
	120	2 (5)	0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120	0	0
	100	1	0
	80	2	0
Sinais de insuficiência cardíaca	Não	0	0
	Sim	3	2
Depressão do segmento ST	Não	0	0
	Sim	3	1

CCS = Canadian Cardiovascular Society; bpm = batimentos por minuto; mmHg = milímetros de mercúrio.
 * Com relação à idade e à frequência cardíaca, pontos distintos foram designados de acordo com o diagnóstico de angina instável ou de infarto do miocárdio (entre parênteses).

A soma dos pontos do escore total de cada paciente pode ser convertida na probabilidade do evento adverso por meio de um gráfico (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Probabilidade de eventos adversos no modelo de risco *PURSUIT*

A acurácia preditiva do modelo para o desfecho de morte mostrou um *C statistic*⁸⁶ de 0,814, evidenciando boa habilidade para discriminar entre os que apresentaram ou não um desfecho fatal. Já para o desfecho composto, a capacidade discriminatória foi inferior com um *C statistic* de 0,669.

1.6.5 Escore de risco *TIMI*

O escore de risco *TIMI*¹⁰ foi desenvolvido apoiado no banco de dados do estudo *TIMI 11B*,⁸⁷ que comparou a administração da enoxaparina com a da heparina não fracionada em pacientes com angina instável ou IAM sem SST. Para o desenvolvimento desse modelo de estratificação de risco, investigou-se a população de 1.957 pacientes do grupo submetido à administração de heparina não fracionada. O composto de morte por todas as causas, infarto (ou re-infarto) ou RM urgente por isquemia recorrente no período de 14 dias, após a randomização, foi analisado como desfecho primário. O modelo incorporou características basais facilmente identificadas na apresentação.

No início, foi realizada uma análise univariada de regressão logística de 12 variáveis consideradas de forma dicotômica, como candidatas prognósticas de risco

para desenvolver o desfecho. Em seguida, as que apresentavam um nível de significância menor que 0,2 foram selecionadas para um modelo de regressão logística multivariado. Finalmente, variáveis com significância menor que 0,05 na análise multivariada foram consideradas para o modelo final.

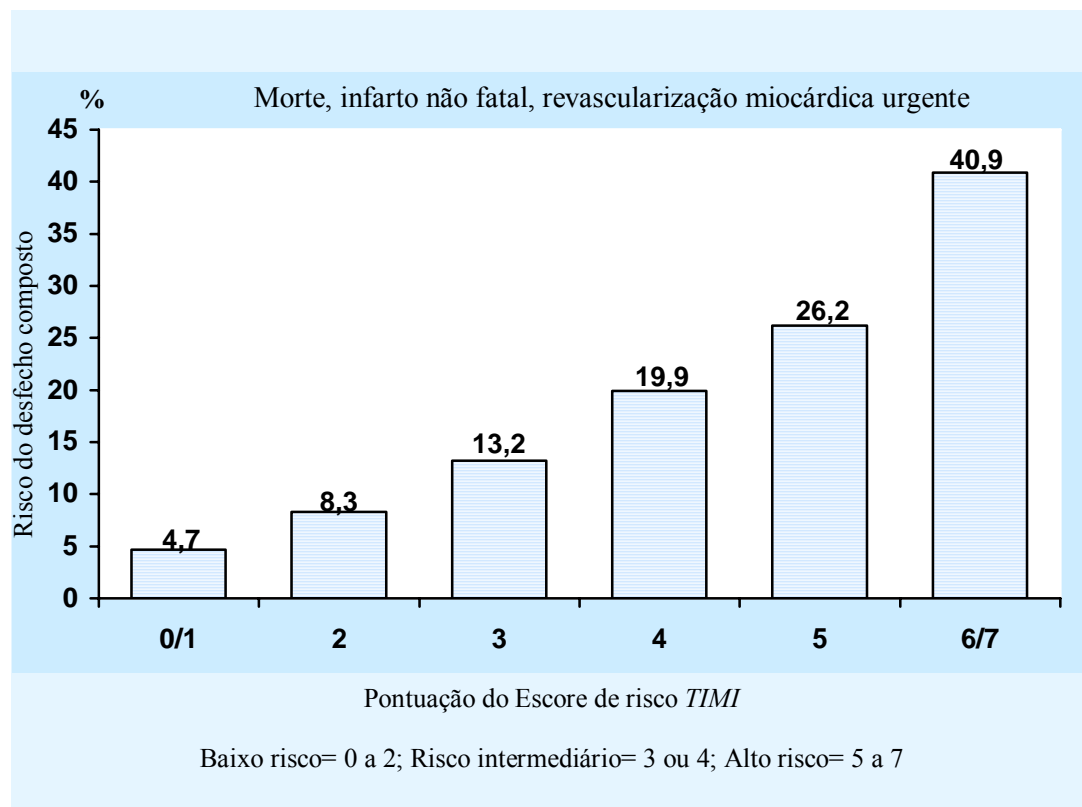
Das 12 variáveis selecionadas, sete permaneceram de forma significativa na análise multivariada e formaram o conjunto de variáveis prognósticas do escore de risco *TIMI* (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis prognósticas do escore de risco <i>TIMI</i> ¹⁰	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	<i>p</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>	OR [IC 95%]
<i>Idade ≥ 65 anos</i>	< 0,01	1,00 [1,25 - 2,04]	< 0,01	1,75 [1,35 - 2,25]
<i>DAC ≥ 50%</i>	< 0,01	1,73 [1,34-2,23]	< 0,01	1,70 [1,30-2,21]
Infarto do miocárdio prévio	0,09	1,2 [0,99-1,93]		
Cirurgia de RM prévia	0,07	1,35 [0,97-1,88]		
ICP prévia	0,004	1,92 [1,18-2,28]		
<i>Desvio do segmento ST ≥ 0,5 mm</i>	0,02	1,40 [1,08-1,85]	0,005	1,51 [1,13-2,02]
<i>Angina grave (dois ou mais episódios em 24 horas)</i>	0,001	1,57 [1,24-2,0]	0,001	1,53 [1,20-1,99]
<i>Uso de AAS nos últimos 7 dias</i>	0,002	1,80 [1,28-2,73]	0,008	1,74 [1,17-2,59]
Uso de HNF dentro das 24 horas, após a randomização	0,19	1,18 [0,92-1,51]		
<i>Elevação dos marcadores cardíacos de necrose miocárdica</i>	0,04	1,42 [1,12-1,80]	< 0,01	1,58 [1,21-1,99]
História de ICC	0,7	0,80 [0,53-1,53]		
<i>Três ou mais fatores de risco para DAC</i>	0,009	1,45 [1,10-1,91]	0,003	1,54 [1,18-2,0]

OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; DAC= doença arterial coronária; RM= revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronariana percutânea; mm= milímetro; AAS= ácido acetil salicílico; HNF= heparina não fracionada; ICC= insuficiência cardíaca congestiva.

Como o peso estimado para cada uma das sete variáveis foi de magnitude semelhante, o escore foi calculado, determinando-se o valor de 1 (um) quando uma variável estava presente. A simples soma aritmética do número de variáveis presentes constituiu o escore de risco *TIMI* para cada paciente. No modelo inicial, houve um progressivo e significativo aumento na taxa de eventos com o aumento do escore de risco *TIMI*, e os pacientes foram categorizados em baixo, intermediário ou alto risco (Gráfico 3). O *C statistic* para o modelo foi de 0,65.

Gráfico 3 - Escore de risco *TIMI*



1.6.6 Modelo de risco *GRACE*

O escore *GRACE* (*Global Registry of Acute Coronary Events*)⁸⁸ desenvolveu-se com base no banco de dados do registro *GRACE*⁸⁹ com o objetivo de criar um método simples e aplicável a todas as formas de SCA. O desfecho clínico primário

foi mortalidade por todas as causas, que se verificou no período de, aproximadamente, 6 meses, após a alta hospitalar.

Os pacientes foram recrutados com todas as modalidades de SCA (IAM com SST, IAM sem SST ou angina instável) no período de 1 de abril de 1999 a 31 de março de 2002. Posteriormente, o modelo final foi validado em uma população de pacientes consecutivos do registro *GRACE* entre 1 de abril de 2002 a 31 de dezembro de 2003 (7.638 pacientes).

Para cada variável prognóstica, designou-se uma pontuação, de acordo com seus respectivos β -coeficientes.

Características basais, tratamento no hospital e resultados em 15.007 pacientes foram analisados para desenvolver o modelo (população de desenvolvimento). Em 6 meses, a mortalidade foi semelhante na população de desenvolvimento (4,8% [717 pacientes]) e na população de validação (4,7% [331 pacientes]). O escore foi gerado, usando um modelo de regressão proporcional de *COX*, sendo seu desempenho avaliado pela área sob a curva *ROC (Receptor Operating Curve)*,⁹⁰ definida pelo *C statistic*.

Nove variáveis prognósticas foram identificadas, sendo o escore total de um determinado paciente obtido pela soma dos pontos de cada uma das nove variáveis do modelo: 1. Idade avançada; 2. História prévia de infarto do miocárdio; 3. História de insuficiência cardíaca; 4. Frequência cardíaca na admissão; 5. Baixa pressão sistólica na apresentação; 6. Níveis séricos elevados de creatinina; 7. Elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica; 8. Depressão do segmento ST; 9. Não indicação de ICP no hospital.

O *C statistic* para o modelo na população de desenvolvimento foi de 0,81 (Tabela 4).

Tabela 4 - Variáveis prognósticas de mortalidade em 6 meses após a alta hospitalar – Escore de risco <i>GRACE</i> ⁸⁸	χ^2	Coorte de Desenvolvimento (n=15.007)	Coorte de Validação (n=7.638)	Todos os pacientes com SCA (n=22.645)
Aumento de 10 anos na idade	228,6	1,8 [1,64-1,91]	1,7 [1,48-1,86]	1,7 [1,63-1,84]
História de IAM	22,0	1,5 [1,26-1,75]	1,2 [0,88-1,50]	1,4 [1,20-1,59]
História de ICC	66,5	2,2 [1,79-2,59]	2,0 [1,50-2,70]	2,1 [1,80-2,47]
Aumento na frequência cardíaca a cada 30 bpm	28,8	1,3 [1,16-1,43]	1,4 [1,20-1,66]	1,3 [1,23-1,47]
Redução a cada 20 mmHg na pressão arterial sistólica	21,5	1,1 [1,08-1,20]	1,0 [0,92-1,19]	1,1 [1,06-1,17]
Aumento de 1 mg/dl nos níveis séricos de creatinina	28,1	1,2 [1,11-1,24]	1,2 [1,10-1,30]	1,2 [1,12-1,23]
Elevação inicial de enzimas cardíacas	33,3	1,6 [1,39-1,89]	1,5 [1,20-1,99]	1,5 [1,33-1,79]
Depressão do segmento ST	19,2	1,4 [1,22-1,69]	1,6 [1,25-2,05]	1,5 [1,29-1,69]
Não submetidos à ICP no hospital	14,8	1,6 [1,24-1,96]	1,5 [1,11-2,11]	1,9 [1,30-1,88]
<i>C statistic</i>		0,81	0,75	0,77

SCA= síndrome coronária aguda; IAM= infarto agudo do miocárdio; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; mg/dl= miligrama por decilitro; ICP= intervenção coronariana percutânea.

Com a contagem total obtida pela soma dos pontos auferidos, aplica-se a pontuação final a um nomograma de referência, mostrando o risco correspondente de morte em 6 meses (Quadro 4).

Quadro 4 - Escore de risco <i>GRACE</i> e nomograma para mortalidade por todas as causas após 6 meses da alta hospitalar ⁸⁸		
<p>História Clínica</p> <p>1) Idade em anos</p> <p>≤29..... 0 30-39..... 0 40-49..... 18 50-59..... 30 60-69..... 55 70-79..... 73 80-89..... 91 ≥90..... 100</p> <p>2) História de ICC..... 24 3) História de infarto do miocárdio12</p>	<p>Características encontradas na admissão</p> <p>4) Frequência cardíaca (bpm)</p> <p>≤49,9..... 0 50-69,9..... 3 70-89,9..... 9 90-109,9..... 14 110-149,9..... 23 150-199,9..... 35 ≥200..... 43</p> <p>5) Pressão arterial sistólica (mmHg)</p> <p>≤79,9..... 24 80-99,9..... 22 100-119,9..... 18 120-139,9..... 14 140-159,9..... 10 160-199,9..... 4 ≥200..... 0</p> <p>6) Depressão do segmento ST..... 11</p>	<p>Características encontradas durante a hospitalização</p> <p>7) Creatinina sérica (mg/dl)</p> <p>0-0,39..... 1 0,4-0,79..... 3 0,8-1,19..... 5 1,2-1,59..... 7 1,6-1,99..... 9 2-3,99..... 15 ≥4..... 20</p> <p>8) Elevação de enzimas cardíacas..... 15</p> <p>9) Não submetido à ICP no hospital..... 14</p>
<p>Pontos</p> <p>1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____ 5) _____ 6) _____ 7) _____ 8) _____ 9) _____</p> <p>Soma dos pontos ____ = Escore de risco total; Riscos de mortalidade ____</p>	<p>Prognóstico de todas as causas de mortalidade em 6 meses após a alta hospitalar</p> <p>0,50 0,45 0,40 0,35 0,30 0,25 0,20 0,15 0,10 0,05 0</p> <p>10 90 110 120 150 170 190 210</p> <p>Escore de risco total</p>	
<p>ICC= insuficiência cardíaca congestiva; bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; mg/dl= miligramas por decilitro; ICP= intervenção coronariana percutânea.</p>		

2 OBJETIVO



O objetivo deste estudo foi realizar um modelo simples de estratificação de risco de pacientes com SCA sem SST para ocorrência do desfecho combinado de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias de evolução, facilmente aplicável no Departamento de Emergência, em uma população brasileira não selecionada de ensaios clínicos, com o uso de variáveis clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas e biomarcadores plasmáticos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS



3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo de pacientes que apresentavam diagnóstico clínico de SCA sem SST.

3.2 Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido no Pronto-Socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que é composto de 11 leitos de internação e uma sala de emergências com três leitos.

A instituição é um centro terciário em cardiologia, com uma seção de emergências aberta a atendimentos e internações das mais diversas situações clínicas. Em novembro de 2006, seu registro⁹¹ relata um total de 36.000 pacientes atendidos em 2003 (média de 3.050 ao mês), com taxa anual de internação hospitalar de 6,2% (2.287 pacientes). Desta taxa, 860 (37,6%) pacientes tinham o diagnóstico de SCA, sendo o diagnóstico da alta hospitalar de 78 pacientes com IAM com SST e 754 com SCA sem SST.

3.3 População - alvo

No período de 1 de julho de 2004 a 31 de outubro de 2006, foram recrutados pacientes com diagnóstico clínico de SCA sem SST que faziam parte da rotina do Pronto-Socorro, sendo estratificados de acordo com o escore de risco *TIMI*.¹⁰

No presente estudo, foram incluídos os pacientes de baixo, intermediário ou alto risco definidos por esse modelo. Portanto, a população compôs-se de um grupo não selecionado de pacientes consecutivos com SCA sem SST.

3.4 Desenho do estudo

A seleção dos pacientes, o termo de consentimento, a história clínica e o exame físico foram obtidos pelo investigador principal ou por membro da equipe do Pronto-Socorro designado por ele.

Os critérios de inclusão foram sintomas de isquemia coronariana aguda nas últimas 48 horas: dor precordial ou retroesternal descrita como desconforto, aperto ou queimação com duração maior que 10 minutos; dispnéia ou síncope de provável origem isquêmica.

Os critérios de exclusão referiam-se a: IAM com SST; sintomas de causas, provavelmente, não cardíacas; angina instável secundária (anemia aguda, taquiarritmia, infecção);⁸² alterações eletrocardiográficas confundidoras, como bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito, ritmo de marcapasso ou ritmo de fibrilação atrial; e recusa do paciente para participar do estudo. Após a explicação detalhada da pesquisa, os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, foram questionados sobre sua participação no estudo. Em seguida, os que estavam de acordo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

A partir daí, era realizada a entrevista para preenchimento inicial da ficha clínica individual (Anexo B). No primeiro contato, eram documentados: nome completo, endereço, telefone, data de nascimento, registro no hospital, data e hora da ficha clínica de atendimento no Pronto-Socorro, data e hora da internação. Igualmente,

eram registrados: idade; fatores de risco para DAC; antecedentes pessoais importantes, como SCA prévia (angina ou infarto do miocárdio), acidente vascular cerebral, doença arterial periférica; procedimentos prévios de RM (cirurgia ou ICP) e medicamentos, até então, utilizados.

Na história clínica, os sintomas atuais eram questionados, como: característica do sintoma anginoso, hora da apresentação (início e fim) e número de episódios isquêmicos nas últimas 24 horas.

O exame físico detalhado era realizado à admissão, buscando sinais de insuficiência cardíaca, determinados pela classificação de Killip-Kimball,³⁹ e de causas secundárias dos sintomas. Frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, também, eram documentadas.

À admissão, diariamente até a alta hospitalar e na presença de episódios isquêmicos recorrentes, ECG de 12 derivações era feito. Nas primeiras 24 horas de internação, era realizada coleta de sangue para análise do hemograma, variáveis bioquímicas, eletrólitos, marcadores de necrose miocárdica e PCR-us.

Durante toda a internação, os pacientes eram acompanhados, seja no Pronto-Socorro, na unidade coronariana ou na enfermaria e, posteriormente, por contato telefônico para verificação da presença ou não de desfechos clínicos de morte por todas as causas, infarto (re-infarto) ou RM urgente por isquemia recorrente em 14 e 30 dias e morte por todas as causas em 180 dias.

Não houve interferência na conduta médica individual em decorrência de participação na pesquisa. Esta conduta baseou-se na rotina do Pronto-Socorro que corresponde às diretrizes nacionais^{92,93} e norte-americanas³² ao tratamento de pacientes com SCA sem SST. Na internação, eram registrados os medicamentos

administrados, a realização de cinecoronariografia, a evolução médica e os procedimentos de RM.

Os dados obtidos foram armazenados em planilhas eletrônicas, pela utilização do programa “Microsoft Excel” para posterior análise estatística. O fluxograma do desenho da pesquisa é apresentado na Figura 2.

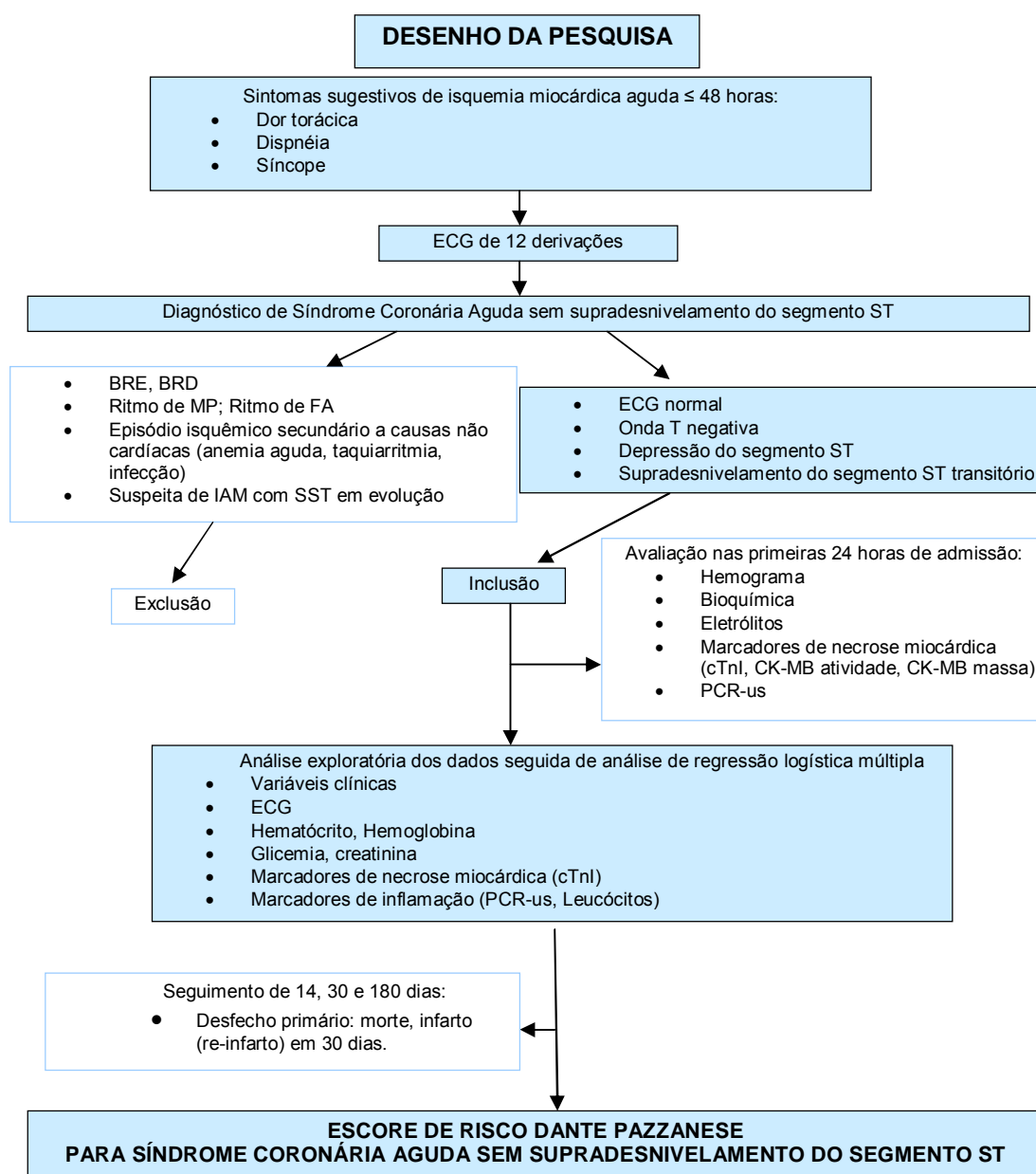


Figura 2 - Fluxograma do desenho da pesquisa
ECG= eletrocardiograma; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito; MP= marcapasso;
FA= fibrilação atrial; IAM= infarto agudo do miocárdio; SST= supradesnivelamento do segmento ST; cTnI= troponina I cardíaca;
CK-MB= fração MB da creatinafosfoquinase; PCR-us= proteína C reativa ultra-sensível.

3.5 Variáveis analisadas

3.5.1 Características basais

- Idade

A idade foi relatada em anos completos, sendo incluídos pacientes com 18 anos ou mais, sem limite superior de exclusão.

- Sexo

Pacientes de ambos os sexos foram incluídos.

- Fatores de risco para DAC

Foi considerado portador de:

a) Hipertensão arterial sistêmica – o paciente que mencionasse este fator de risco emitido por médico com medidas de pressão arterial igual ou maior que 140 / 90 mmHg⁹⁴ ou que estivesse em uso de medicação anti-hipertensiva;

b) História familiar positiva para insuficiência coronariana – quando da presença de DAC em parentes de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) com idade igual ou inferior a 55 anos para o sexo masculino e idade igual ou inferior a 65 anos ao sexo feminino.

c) Diabetes melito – se o paciente referisse este diagnóstico relatado por médico, em qualquer fase da vida, ou se fazia tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina.

d) Tabagismo – o paciente que consumia regularmente, no mínimo, um cigarro por dia, pelo menos, por um ano e que havia fumado no ano anterior à inclusão na pesquisa.⁹⁵ Não fumante, o que nunca fumou ou que o deixara há mais de um ano.

e) Dislipidemia – considerou-se dislipêmico o paciente portador de dislipidemia em algum momento de sua vida ou relatado por médico de nível de colesterol ou

triglicéride elevado e que realizou tratamento dietético e / ou uso de medicamentos hipolipemiantes.

Os pacientes que citaram “não saber” da presença de um determinado fator de risco, foram considerados não portadores do referido antecedente.

- Outros antecedentes

a) Infarto prévio – considerou-se portador de infarto prévio aquele que apresentasse documentado em seu prontuário médico este antecedente ou se fosse confirmada história anterior de internação hospitalar em unidade de terapia intensiva com o diagnóstico;

b) Acidente vascular cerebral – quando na história clínica ocorresse relato médico desse antecedente com ou sem seqüela ao exame físico;

c) Procedimento de RM – presença de ICP ou cirurgia de RM documentada no prontuário médico. Em caso de pacientes com seu primeiro atendimento no hospital nesta internação, detalhes da técnica (local de punção, colocação ou não de *stent*, número de artérias tratadas...) eram questionados, assim como o exame físico realizado à procura de cicatriz cirúrgica (em caso de cirurgia de RM);

d) Estenose coronária prévia igual ou maior que 50% – era considerado portador de estenose coronária significativa o paciente com antecedente de procedimento de RM (ICP ou cirurgia) ou com realização de cinecoronariografia prévia com lesão em artéria coronária maior ou em seus ramos principais de, pelo menos, 50%. Quem não havia feito cinecoronariografia, foi considerado não portador desse antecedente;

e) Doença arterial periférica – antecedente confirmado por meio de relato no prontuário médico ou se presente ao exame físico, sinais de insuficiência arterial periférica com diagnóstico, confirmado por cirurgião vascular durante a internação

ou se, previamente à internação, o paciente fosse submetido à angioplastia e / ou cirurgia vascular periférica.

- Medicamentos prévios à internação

Todos os medicamentos em uso diário, pelo menos, por um mês prévio à internação, foram considerados como medicação prévia ambulatorial. Deu-se especial atenção ao uso de ácido acetil salicílico, betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio, nitrato, estatina, tienopiridínico, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), digital e diurético.

- Exame Físico

À admissão e diariamente até a alta hospitalar, era realizado exame físico detalhado para registrar a frequência cardíaca, pressão arterial, sinais de insuficiência cardíaca e presença de sopros cardíacos.

a) Frequência cardíaca – pela monitorização eletrocardiográfica era aferida e confirmada por método auscultatório e pela frequência cardíaca obtida no primeiro traçado eletrocardiográfico realizado à admissão. No momento da admissão, em batimentos por minuto, a frequência cardíaca era documentada no banco de dados;

b) Pressão arterial – no banco de dados, era registrada a aferição da pressão arterial sistólica e diastólica em milímetros de mercúrio, no momento da admissão, realizada por meio de esfigmomanômetro de mercúrio ou aparelho digital;

c) Outros sinais no exame físico – realizado à procura de sinais de ICC ou de possíveis causas secundárias do evento agudo. Detalhes da ausculta cardíaca, pulmonar e do exame físico geral foram registrados na ficha clínica, como: estertores pulmonares, terceira bulha, sopros cardíacos, edema de membros inferiores, dentre outros.

3.5.2 Variáveis eletrocardiográficas

Todos os eletrocardiogramas foram analisados e registrados em uma ficha clínica (Anexo C) pelo investigador principal da pesquisa para posterior inclusão no banco de dados. Régua milimetrada foi utilizada para determinação das medidas de desnivelamento do segmento ST e de inversão da onda T. O primeiro ECG da admissão foi avaliado, incluindo-se, para a possibilidade de fazer parte do modelo final do Escore de Risco Dante Pazzanese, variáveis, como: depressão do segmento ST, inversão da onda T, ondas Q patológicas, SST em *aVR* e inversão da onda T em *aVR*.

Os pacientes com variáveis potencialmente confundidoras que afetam a análise do ECG, como bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito, fibrilação atrial ou ritmo de marcapasso foram excluídos. Assim como os que, após a inclusão inicial na pesquisa pelos médicos assistentes do Pronto-Socorro, foram considerados pelo investigador principal, depois da análise do ECG, como portadores de possível IAM com SST em evolução.

- Depressão do segmento ST

A depressão quantitativa do segmento ST em milímetros foi medida em todas as derivações do ECG, com exceção da derivação *aVR*, sendo considerada a partir de, pelo menos, 80 milissegundos do ponto J seguida de segmento ST horizontal ou descendente, utilizando como base o segmento TP precedente. Três formas diferentes da análise da depressão do segmento ST foram estudadas: 1. Depressão do segmento ST igual ou maior que 0,5 mm em, no mínimo, duas derivações contíguas (anterior; ântero-septal; lateral; lateral alta; inferior); 2. Depressão do segmento ST igual ou maior que 0,5 mm em, pelo menos, uma derivação, com exceção de *aVR*; 3. Soma de

todas as depressões do segmento ST, com exceção da derivação *aVR*. A depressão igual ou maior que 0,5 mm foi selecionada baseada em relatos anteriores.^{10,50,51}

- Inversão da onda T

Inversão da onda T foi quantificada pela medida de seu nadir em milímetros em todas as derivações do ECG, com exceção da derivação *aVR*, que foi analisada separadamente. A onda T negativa foi estudada com amplitude igual ou maior que 1 mm em duas derivações contíguas (anterior; ântero-septal; lateral; lateral alta e inferior).

- Ondas Q patológicas

As ondas Q patológicas^{84,96} foram consideradas com duração igual ou maior que 0,04 segundos e amplitude maior que um terço da amplitude da onda R subsequente, em duas derivações contíguas.

- Supradesnivelamento do segmento ST ou inversão da onda T em *aVR*

A derivação *aVR* foi analisada separadamente, por apresentar alterações consideradas de maior risco.⁹⁷ O supradesnivelamento do segmento ST nesta derivação foi medido, em milímetros, a 20 milissegundos do ponto J, utilizando como base o segmento TP precedente. A inversão da onda T foi quantificada pela medida em milímetros de seu nadir e registrada em nossa base de dados.

3.5.3 Exames laboratoriais

Para a análise dos exames laboratoriais, a coleta de sangue foi feita dentro das primeiras 24 horas da admissão. Os pacientes foram submetidos a duas coletas, sendo a primeira em jejum para análise da glicemia, creatinina e potássio. Nesse momento, também, foram realizados hemograma, primeira dosagem dos marcadores

de necrose miocárdica e PCR-us, lípidos e hemoglobina glicada (aos pacientes com diabetes melito). Após 12 horas, nova coleta de sangue foi feita para a segunda análise dos biomarcadores.

- Hemograma

Para análise do hemograma, foi colhido sangue total em tubo com anticoagulante (ácido etileno-diamino-tetracético [EDTA]). A contagem global da série vermelha, branca e de plaquetas foi executada por métodos de impedanciometria e citometria de fluxo, automatizados (Pentra 80[®], ABX Horiba). A Tabela 5 mostra os valores de referência⁹⁸ dos principais dados do hemograma.

Tabela 5 - Valores de referência do hemograma

Parâmetros	Sexo	Unidade	Mínimo	Máximo
Hematócrito	Masculino	%	40	54
	Feminino	%	37	51
Hemoglobina	Masculino	g/dl	14	18
	Feminino	g/dl	12	16
Leucócitos	Masculino ou Feminino	$\times 10^3/\text{mm}^3$	4	10

g/dl= gramas por decilitro; mm^3 = milímetros cúbicos.

- Glicemia de jejum

Para análise da glicemia de jejum, foram usadas amostras de, no mínimo, três mililitros de sangue em tubo sem anticoagulante, após jejum de, pelo menos, 8 horas.

O método foi o de Glicose-oxidase, automatizado, *Dimension*[®] RXL, *Dade Behring*. Os valores de referência para adulto normal foram de 70 a 99 mg/dl. O coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 2,5%.

- Creatinina sérica

Para a dosagem de creatinina, foram empregados, no mínimo, três mililitros de sangue em tubo sem anticoagulante e medidos pela Reação de Jaffé, método enzimático-colorimétrico, automatizado, *Dimension*[®] RXL, *Dade Behring*. Para os homens, os valores de referência foram de 0,8 a 1,3 mg/dl e às mulheres, de 0,6 a 1,0 mg/dl. O coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 2,5%.

- Potássio

Para a análise do potássio, no mínimo, foram usados três mililitros de sangue em tubo sem anticoagulante após jejum de, pelo menos, 8 horas e medido pelo método de potenciometria (eletrodo íon seletivo), *Dimension*[®] RXL, *Dade Behring*. Os valores de referência para adultos foram de 3,5 a 5,1 miliequivalentes por litro. O coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 2,5%.

- Proteína C reativa ultra-sensível

Para a análise da PCR-us, utilizou-se sangue em tubo sem anticoagulante. Após a centrifugação imediata, o soro foi conservado no *freezer* a menos 80°C, sendo dosada pelo método de quimioluminescência automatizada pelo *IMMULITE*[®] *DPC MedLab*. Os valores de referência são de até 0,3 mg/dl (3 mg/L) e a sensibilidade analítica de menor que 0,02 mg/dl (0,2 mg/L), com coeficiente de variação intra-ensaio na faixa diagnóstica de 4,2%.

- Creatinafosfoquinase (CPK) e CK-MB atividade

Para a medida da CPK e da CK-MB atividade, amostras de, no mínimo, três

mililitros de sangue foram colhidas em tubo sem anticoagulante e analisadas pelo método colorimétrico e enzimático, automatizado, *Dimension*[®] RXL, *Dade Behring*. Os valores de referência para CPK foram de 35 a 232 U/L para homens e de 21 a 215 U/L para mulheres. Os valores de referência para CK-MB atividade foram de 0 a 10 U/L (37°C). O coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 2,5%.

- Troponina I cardíaca e CK-MB massa

Para a dosagem desses marcadores, as amostras usadas foram de, no mínimo, quatro mililitros de sangue em tubo seco sem anticoagulante. Após a centrifugação, o soro foi conservado a menos 80°C. Foram dosadas pelo método de quimioluminescência automatizada pelo *IMMULITE*[®] *DPC MedLab*. O valor de referência para troponina I cardíaca foi menor que 0,5 ng/ml com sensibilidade analítica de 0,5 ng/ml. Os valores de referência para CK-MB massa foram de até 4,5 ng/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio foi na faixa diagnóstica de 2,5%.

Para compor o Escore de Risco Dante Pazzanese, foram analisadas as seguintes variáveis laboratoriais: hematócrito; hemoglobina; contagem global de leucócitos; glicemia de jejum; creatinina; maior valor entre as duas coletas da PCR-us e da troponina I cardíaca.

3.6 Desfechos analisados

Para o Escore de Risco Dante Pazzanese, o desfecho foi o composto de morte por todas as causas ou infarto (re-infarto), ocorrendo no período de 30 dias, após inclusão na pesquisa.

Dentro das primeiras 24 horas de admissão, o paciente foi considerado apresentar desfecho de infarto (re-infarto), se ocorressem sintomas isquêmicos com

nova elevação do segmento ST não existente no ECG da admissão. Nesse período, a elevação da CK-MB ou da troponina I cardíaca, sem nova elevação do segmento ST, foi considerada estar relacionada ao evento da admissão. Após 24 horas, o infarto foi diagnosticado pela presença de novas ondas Q ou novas elevações da CK-MB, acima do limite da normalidade com ou sem alteração eletrocardiográfica. Aos pacientes submetidos à ICP ou à cirurgia de RM, a elevação acima de três ou cinco vezes o limite da normalidade da CK-MB, após o procedimento, respectivamente, foi necessária para o diagnóstico de infarto relacionado ao procedimento.⁹⁹

Morte por todas as causas, ocorrendo no período de 180 dias após inclusão na pesquisa, foi documentada também na base de dados.

3.7 Análise estatística

A análise estatística foi feita por meio do programa *SPSS for Windows* versão 13,0 (*SPSS Institute, Chicago, Illinois*).

Com base nos dados de registro do Pronto-Socorro, de janeiro a dezembro de 2003 e publicados em 2006, nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁹¹ estimou-se que cerca de 700 pacientes seriam admitidos com SCA sem SST em 1 ano e definiu-se que pacientes consecutivos recrutados em 2 anos corresponderiam à população de desenvolvimento.

3.7.1 Análise descritiva

As variáveis qualitativas foram representadas por suas distribuições de frequências simples e relativas e as variáveis quantitativas por suas médias, medianas, desvios-padrão ou erros-padrão, valores mínimos e máximos.

3.7.2 Análise exploratória dos dados

Primeiro, foi realizada uma análise descritiva, complementada por regressão logística simples de variáveis previamente selecionadas, como variáveis independentes, sendo os resultados expressos em razão de chances com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e nível descritivo (p). Nesta análise, as seguintes variáveis foram incluídas:

- Sexo;
 - Idade;
 - Dois ou mais episódios de dor nas últimas 24 horas;
 - Fatores de risco para DAC: tabagismo atual; diabetes melito; hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia; história familiar precoce para insuficiência arterial coronariana que foram analisados separadamente e na presença de três ou mais fatores de risco;
 - Outros antecedentes: angina estável prévia; infarto prévio; doença arterial periférica; acidente vascular cerebral; DAC $\geq 50\%$; ICP e cirurgia de RM que foram analisados separadamente;
 - Medicamentos prévios: betabloqueador; ácido acetil salicílico; estatina; IECA;
 - Exame físico: frequência cardíaca; pressão arterial sistólica e diastólica e classificação de Killip-Kimball;
 - Eletrocardiograma da admissão: depressão do segmento ST; onda T negativa; SST em aVR ; onda T negativa em aVR e ondas Q patológicas;
 - Exames laboratoriais: hematócrito; hemoglobina; leucócitos totais; glicemia; creatinina; troponina I cardíaca; PCR-us.
-

3.7.3 Análise de regressão logística múltipla

Na análise, empregou-se a técnica de regressão logística múltipla. Para escolha das variáveis independentes, foram selecionadas aquelas com nível descritivo menor que 10% ($p < 0,1$) na análise de regressão simples, assim como as que, na opinião do investigador, poderiam influenciar nos desfechos analisados, mesmo com $p \geq 0,1$.

Portanto, as seguintes variáveis, mesmo não apresentando significância estatística, seriam incluídas na análise de regressão logística múltipla, em razão de seu valor prognóstico ou significância clínica: sexo, diabetes melito, depressão do segmento ST e troponina I cardíaca.

Os métodos de *stepwise backward* e *forward* foram usados para seleção de variáveis e vários modelos foram comparados. Esta comparação foi realizada com base nos níveis descritivos das variáveis independentes, assim como foram considerados alguns testes de interação, como: entre sexo e idade; sexo e troponina I cardíaca; troponina I cardíaca e depressão do segmento ST. Variáveis de maior relevância clínica, porém sem significância estatística no modelo foram submetidas à avaliação de interação com as demais variáveis.

Da mesma maneira da análise exploratória dos dados, seus resultados foram apresentados em razão de chances com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e nível descritivo.

Variáveis em nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$), na análise de regressão logística múltipla foram consideradas para o modelo final.

O desempenho do modelo foi determinado pela área sob a curva *ROC*,⁹⁰ representada pelo *C statistic*,⁸⁶ definindo a capacidade em discriminar aqueles que terão ou não o evento combinado de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias. Em

geral, considera-se que o *C statistic* menor que 0,6 não tem valor clínico, de 0,6 a menor que 0,7 tem valor limitado, de 0,7 a 0,8 bom valor prognóstico e de maior que 0,8 apresenta ótima acurácia preditiva.¹⁰⁰

4 RESULTADOS



Em nossa base de dados, um total de 1.237 pacientes foi registrado, sendo submetidos a seguimento de 14 e 30 dias para verificação dos desfechos de morte por todas as causas, infarto (re-infarto) e RM urgente e, de 180 dias, para desfecho de morte por todas as causas.

Dezoito pacientes não preencheram os critérios clínicos de inclusão, embora tivessem sido selecionados inicialmente e 179 foram excluídos por apresentarem, pelo menos, uma das alterações eletrocardiográficas confundidoras, como: 1. Bloqueio de ramo esquerdo (55 pacientes); Bloqueio de ramo direito (58 pacientes); 3. Ritmo de marcapasso (4 pacientes); 4. Ritmo de fibrilação atrial (30 pacientes); 5. Suspeita de IAM com SST em evolução (45 pacientes). Onze pacientes com anemia importante (hematócrito menor que 28% ou hemoglobina menor que 8 g/dl), também, foram excluídos.

Um total de 1.029 pacientes correspondeu à população de desenvolvimento, ocorrendo 0,2% (dois pacientes) de perda de seguimento.

O fluxograma da população estudada é apresentado na Figura 3.

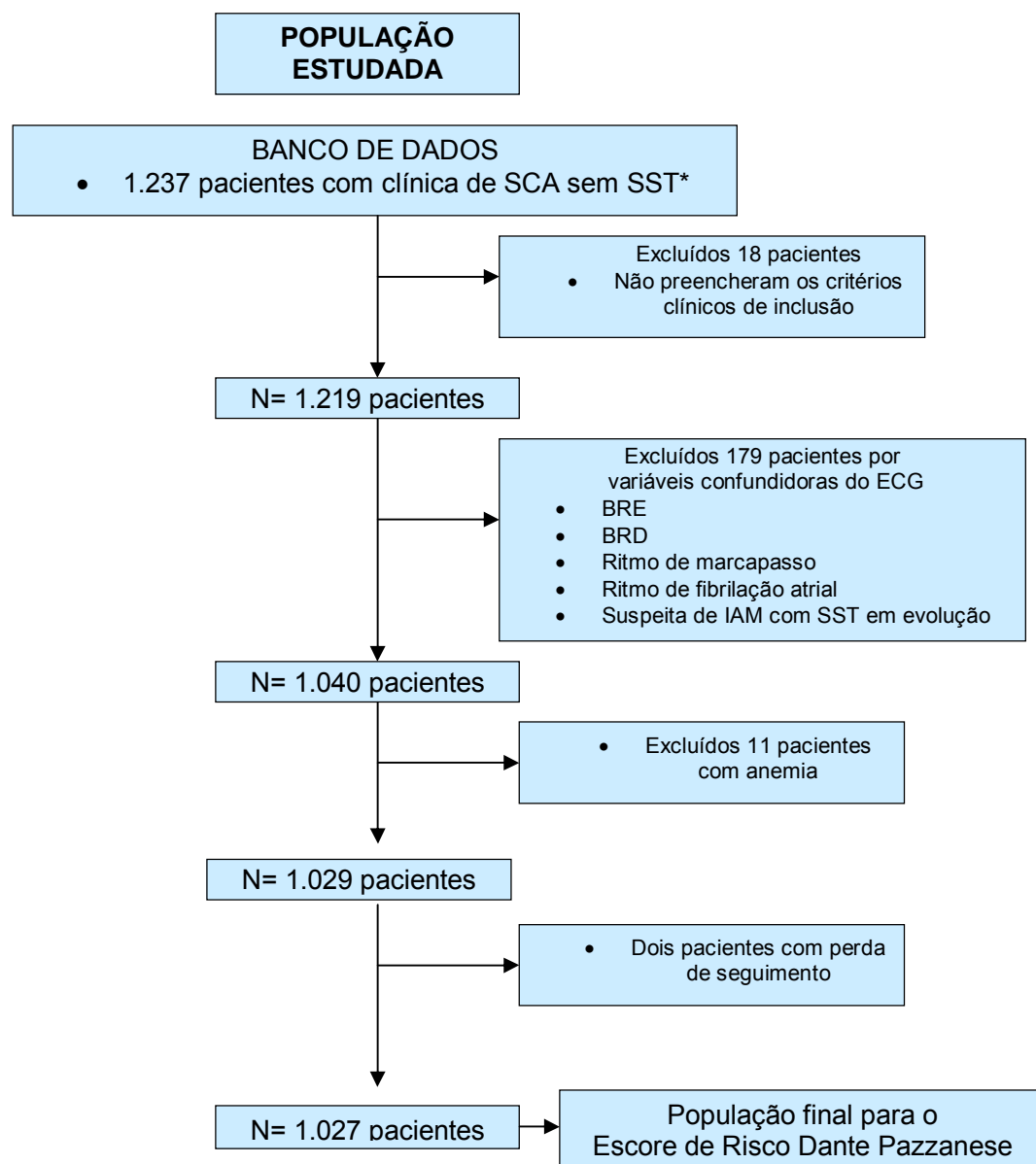


Figura 3 - Fluxograma da população estudada

*Todos os pacientes incluídos na base de dados foram acompanhados em seguimento de 14 e 30 dias para desfecho de morte por todas as causas, infarto (re-infarto) e revascularização miocárdica urgente e de 180 dias para desfecho de morte por todas as causas.

N= número; ECG= eletrocardiograma; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; BRD= bloqueio de ramo direito; IAM= infarto agudo do miocárdio; SST= supradesnivelamento do segmento ST.

4.1 Características basais

Na população estudada, havia um total de 589 homens (57,4%) e a média de idade de 61,55 anos ($\pm 0,35$). O fator de risco para DAC mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica, seguido de dislipidemia, história familiar precoce para insuficiência coronariana, diabetes melito e tabagismo. Estenose coronária prévia de 50% ou mais esteve presente em 584 pacientes (56,9%), antecedente de SCA prévia em 610 (59,3%) e procedimento de RM (ICP ou cirurgia) em 440 pacientes (42,8%).

Ambulatorialmente, os pacientes estavam medicados com ácido acetil salicílico em 71% (729 pacientes), betabloqueador em 57,5% (591 pacientes), IECA em 56,2% (577 pacientes), estatina em 45,4% (466 pacientes) e nitrato em 44,8% (460 pacientes).

Na admissão, 724 pacientes (70,5%) relataram dois ou mais episódios de dor precordial nas últimas 24 horas, enquanto sete (0,7%) apresentaram sintomas ocorridos há mais de 24 horas, porém há menos de 48 horas. No momento da admissão, foi relatada dor precordial em 782 pacientes (76,1%) e o equivalente isquêmico ocorreu em nove pacientes, sendo dispnéia em seis (0,6%) e síncope em três (0,3%). Sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca na apresentação, representada pela classificação de Killip-Kimball,³⁹ foram evidentes em 14 pacientes, sendo 13 (1,3%) em classe II e um (0,1%) em classe III. Não houve pacientes em classe IV.

Na internação, 258 pacientes (25,1%) foram diagnosticados como portadores de IAM sem SST, angina instável III B em 744 (72,4%) e angina instável III C em 25 (2,4%), da classificação de angina instável de Braunwald.⁸²

Os dados da Tabela 6 trazem as características basais da população estudada.

Tabela 6 - Características basais da população do Escore de Risco Dante Pazzanese

Características basais	Número de pacientes (%)
Idade (anos) *	61,55 (± 0,35)
Sexo masculino	589 (57,4)
Fatores de risco para doença arterial coronária	
• Hipertensão arterial sistêmica	787 (76,6)
• Dislipidemia	659 (64,2)
• História familiar para insuficiência coronariana	395 (38,5)
• Diabetes melito	329 (32)
• Tabagismo	213 (20,7)
• Três ou mais fatores de risco	465 (45,3)
Síndrome coronária aguda prévia	
• Apenas angina instável	159 (15,5)
• Apenas infarto do miocárdio	317 (30,9)
• Angina e infarto do miocárdio	134 (13)
Procedimentos de RM prévios	
• Apenas ICP	209 (20,4)
• Apenas cirurgia de RM	129 (12,6)
• ICP e cirurgia de RM	102 (9,9)
Doença arterial coronária ≥ 50%	584 (56,9)
Doença arterial periférica	52 (5,1)
Acidente vascular cerebral	56 (5,5)
Angina estável	312 (30,4)
Medicamentos prévios	
• Ácido acetil salicílico	729 (71)
• Betabloqueador	591 (57,5)
• Inibidor da enzima conversora da angiotensina	577 (56,2)
• Estatina	466 (45,4)
• Nitrato	460 (44,8)
• Diurético	295 (28,7)
• Digital	19 (1,9)
Número e momento do sintoma anginoso	
• Dois ou mais episódios nas últimas 24 horas	724 (70,5)
• Um episódio nas últimas 24 horas	295 (28,7)
• Sintoma há mais de 24 horas e menos de 48 horas	7 (0,7)
Frequência cardíaca (bpm) *	74,43 (± 0,41)
Pressão arterial sistólica (mmHg) *	141 (± 0,84)
Pressão arterial diastólica (mmHg) *	85,2 (± 0,47)
Classe de Killip-Kimball †	
• I	1013 (98,6)
• II	13 (1,3)
• III	1 (0,1)
Diagnóstico	
• IAM sem SST	258 (25,1)
• Angina instável III B	744 (72,4)
• Angina instável III C	25 (2,4)

* Variáveis quantitativas são expressas em média ± erro-padrão

† Não houve pacientes em classe IV da classificação de Killip-Kimball.

RM= revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronariana percutânea; bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; SST= supradesnívelamento do segmento ST.

Como parte da rotina do Pronto-Socorro, os pacientes foram estratificados pelo escore de risco *TIMI* em: baixo risco, 295 pacientes (28,7%); risco intermediário, 562 pacientes (54,7%) e alto risco, 170 pacientes (16,6%).

4.2 Variáveis eletrocardiográficas

As Tabelas 7 e 8 mostram, respectivamente, as frequências simples e relativas das variáveis qualitativas e média \pm erro-padrão, valor mínimo e máximo das variáveis quantitativas identificadas no ECG da admissão.

Tabela 7 - Variáveis eletrocardiográficas qualitativas

Variável	Número de pacientes (%)
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas	189 (18,4)
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação, com exceção de <i>aVR</i>	268 (26)
Inversão da onda T ≥ 1 mm em duas derivações contíguas	378 (36,8)
Ondas Q patológicas	243 (23,6)
Supradesnivelamento do segmento ST transitório $\geq 0,5$ mm	1 (0,09)

mm= milímetros.

Tabela 8 - Variáveis eletrocardiográficas quantitativas

Variável	Média (\pm EP)	Valor mínimo / máximo
Soma de todas as depressões do segmento ST com exceção da derivação <i>aVR</i> (mm)	0,76 ($\pm 0,06$)	[0 ;19,6]
Supradesnivelamento do segmento ST na derivação <i>aVR</i> (mm)	0,04 ($\pm 0,01$)	[0;2]
Inversão da onda T na derivação <i>aVR</i> (mm)	0,76 ($\pm 0,03$)	[0;5]

EP= erro-padrão; mm= milímetros.

4.3 Variáveis laboratoriais

As variáveis laboratoriais foram expressas como variáveis quantitativas, com exceção da troponina I cardíaca e da PCR-us apresentadas como variáveis qualitativas e expressas em frequências simples e relativas. Nos dados da Tabela 9, é apresentada a descritiva geral das variáveis laboratoriais.

Tabela 9 - Variáveis laboratoriais		
Variável quantitativa	Média (\pm EP)	Valor mínimo / máximo
Hematócrito (%)	40,68 (\pm 0,14)	[28,4;55,3]
Hemoglobina (g/dl)	13,89 (\pm 0,05)	[9,2;19,4]
Leucócitos totais ($\times 10^3$ / mm^3)	7,98 (\pm 0,08)	[2,9;22,1]
Glicemia (mg/dl)	121,51 (\pm 1,88)	[51;806]
Creatinina (mg/dl)	1,13 (\pm 0,02)	[0,4;10,5]
Potássio (mEq/L)	4,28 (\pm 0,02)	[2,3;7,9]
Variável qualitativa	Número de pacientes	%
Elevação da troponina I cardíaca *	304	29,6
PCR-us > 0,8 mg/dl †	480	46,7

As variáveis são expressas em média \pm erro-padrão, valores mínimo e máximo, com exceção da troponina I cardíaca e da PCR-us que são apresentadas em frequências simples e relativas.
 *Foi considerada elevação da troponina I cardíaca quando detectável no soro, ou seja, \geq 0,5 ng/ml. Valores abaixo de 0,5 ng/ml não são detectáveis pela metodologia empregada.
 †Valores de PCR-us abaixo de 0,01 mg/dl ou acima de 15 mg/dl não são detectáveis pela metodologia empregada. EP= erro-padrão; g/dl= gramas por decilitro; mm^3 = milímetros cúbicos; mg/dl= miligramas por decilitro; mEq/L=miliequivalentes por litro.

4.4 Tratamento medicamentoso durante a internação

Os pacientes foram intensamente medicados com betabloqueador, ácido acetil salicílico, nitroglicerina endovenosa, antitrombóticos, tienopiridínicos, IECA e estatina. Nos dados da Tabela 10, destacam-se as frequências simples e relativas dos principais medicamentos utilizados durante a internação.

Tabela 10 - Medicamentos utilizados durante a internação

Medicamento	Número de pacientes (%)
Betabloqueador EV na admissão	19 (1,9)
Betabloqueador VO	955 (93)
Nitrato SL na admissão	278 (27,1)
Nitroglicerina EV	968 (94,3)
Nitrato VO	592 (57,6)
Ácido acetil salicílico	1001 (97,5)
Tienopiridínico	
• Clopidogrel	896 (87,2)
• Ticlopidina	176 (17,1)
Heparina não fracionada	176 (17,1)
Heparina de baixo peso molecular	
• Enoxaparina	733 (71,4)
• Fraxiparina	154 (15)
Estatina	969 (94,4)
IECA	864 (84,1)
Bloqueador do receptor da angiotensina II	60 (5,8)
IGP IIb / IIIa	
• Tirofiban	28 (2,7)
• Abciximab	2 (0,2)
Bloqueador dos canais de cálcio	166 (16,2)

EV= endovenoso; SL= sublingual; VO= via oral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; IGP= inibidor do receptor de glicoproteína.

4.5 Cinecoronariografia

A indicação de cinecoronariografia durante a internação foi baseada na estratificação de risco *TIMI*¹⁰ ou pela presença de variáveis independentes do risco de

eventos adversos definidas na literatura, como: dados da história clínica, alterações isquêmicas agudas do ECG ou elevação dos marcadores de necrose miocárdica. A cinecoronariografia foi realizada em 734 pacientes (71,5%) com tempo médio entre admissão e cinecoronariografia de 57,43 horas ($\pm 1,65$). De acordo com o escore de risco *TIMI*, a realização da cinecoronariografia verificou-se em 218 pacientes de baixo risco, 392 de risco intermediário e 124 de alto risco, sem diferença significativa entre os grupos ($p= 0,397$). Nos dados da Tabela 11, observam-se as freqüências simples e relativas dos principais achados da cinecoronariografia.

Tabela 11 - Resultado da cinecoronariografia nos 734 pacientes

Descritiva	Número de pacientes (%)
Lesão de tronco da coronária esquerda $\geq 50\%$	47 (6,4)
Apenas comprometimento de DA*	84 (11,4)
Apenas comprometimento de CX*	14 (1,9)
Apenas comprometimento de CD*	48 (6,5)
Biarteriais*	178 (24,3)
Triarteriais*	275 (37,5)
Lesão de artéria torácica interna	19 (2,6)
Lesão de ponte de safena	84 (11,4)
Lesão de enxerto radial	3 (0,4)
Lesão de <i>stent</i>	51 (6,9)
Trombo	34 (4,6)
Calcificação	134 (18,3)
Ulceração	24 (3,3)
Circulação colateral intracoronária	127 (17,3)
Circulação colateral intercoronária	191 (26)
Fração de ejeção (média \pm erro-padrão) [†]	56,33% ($\pm 0,54$)
Acesso artéria femoral direita	731 (99,6)
Acesso artéria radial direita	3 (0,4)

*Foram consideradas as freqüências simples e relativas das lesões $\geq 50\%$ em artéria coronária maior ou de seus ramos principais ou se presença de *stent*.

[†]A fração de ejeção pôde ser quantificada em 662 pacientes (90,2%).

DA= descendente anterior; CX=circunflexa; CD= coronária direita.

Noventa e três pacientes (12,6%) apresentaram, pelo menos, uma das complicações da Tabela 12 relacionadas ao procedimento.

Tabela 12 - Complicações da cinecoronariografia com ou sem intervenção coronariana percutânea

Complicação	Número de pacientes (%)
Hematoma no local de punção*	52 (7)
Sangramento no local de punção	15 (2)
Insuficiência renal aguda	12 (1,6)
Reação alérgica	6 (0,8)
Reação vaso-vagal	6 (0,8)
Infarto agudo do miocárdio	2 (0,3)
Embolia arterial periférica	2 (0,3)
Edema agudo de pulmão	2 (0,3)
Pseudoaneurisma	1 (0,1)
Dissecção de coronária	1 (0,1)
Dissecção da raiz da aorta	1 (0,1)
Tamponamento cardíaco †	1 (0,1)
Acidente vascular cerebral	1 (0,1)
Hematoma retroperitoneal §	1 (0,1)

*Um paciente com repercussão hemodinâmica;

†Este paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória;

§Este paciente evoluiu com choque hemorrágico e óbito.

4.6 Evolução hospitalar

O tempo médio entre admissão e alta hospitalar foi de 164,01 horas ($\pm 13,97$); para aqueles com indicação de tratamento clínico, de 98,49 horas ($\pm 5,07$); aos que foram submetidos à ICP, de 162,84 horas ($\pm 33,23$) e aos que realizaram cirurgia de RM, de 460,5 horas ($\pm 71,89$).

Durante a internação, 160 pacientes (15,58%) evoluíram com, pelo menos, uma das complicações descritas na Tabela 13; 21 (2%) morreram e 23 (2,2%) sofreram infarto ou re-infarto no hospital.

Tabela 13 - Complicações durante a internação hospitalar	
Complicação	Número de pacientes (%)
Insuficiência cardíaca congestiva	16 (1,6)
Edema agudo de pulmão	5 (0,5)
Angina refratária ou recorrente	109 (10,6)
Infarto (re-infarto) agudo do miocárdio	23 (2,2)
Revascularização miocárdica urgente	55 (5,4)
Arritmia cardíaca	22 (2,1)
Choque cardiogênico	18 (1,8)
Acidente vascular cerebral	6 (0,6)
Parada cardiorrespiratória	17 (1,7)
Óbito	21 (2)

Mais da metade da população global (528 pacientes [51,4%]) permaneceu até a alta hospitalar ou o óbito no Pronto-Socorro, enquanto 499 pacientes (48,5%) foram transferidos do Departamento de Emergência para outras unidades ou hospitais: unidade coronariana 246 pacientes (24%); enfermaria de cardiologia intervencionista

207 pacientes (20,2%); enfermagem de RM cirúrgica 36 pacientes (3,5%); outros hospitais, 10 pacientes (1%).

4.7 Procedimentos de revascularização miocárdica

O procedimento de RM, seja ICP ou cirurgia, foi indicado em 417 pacientes (40,6%) da população global.

Analisando, apenas, os pacientes submetidos à cinecoronariografia na atual internação, a indicação de ICP ou cirurgia de RM ocorreu em 373 pacientes (50,8%).

4.7.1 Intervenção coronariana percutânea

Na população global, a ICP foi indicada em 276 pacientes (26,9%), que se verificou durante a internação inicial em 254 (92%). Analisando, apenas, os pacientes submetidos à cinecoronariografia, sua indicação ocorreu em 259 (35,3%). Em 17 pacientes, a indicação de ICP baseou-se em cinecoronariografia realizada previamente à internação.

A média de vasos tratados por paciente foi de 1,11 ($\pm 0,02$), com o número médio de *stents* por paciente de 1,04 ($\pm 0,02$). Nos dados da Tabela 14, os vasos tratados e o número correspondente de *stents* empregados são apresentados.

Tabela 14 - Vasos tratados em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea

Vaso tratado	N (%)	Stent (N [%])
Tronco da coronária esquerda	3 (1,1)	3 (1,1)
Descendente anterior	94 (34,1)	91 (33)
Circunflexa	68 (24,6)	65 (23,6)
Coronária direita	86 (31,2)	81 (29,3)
Marginal	17 (6,2)	15 (5,4)
Diagonal	10 (3,6)	7 (2,5)
Artéria torácica interna	2 (0,7)	2 (0,7)
Ponte de safena	26 (9,4)	22 (8)

As frequências relativas são em relação aos pacientes que realizaram intervenção coronariana percutânea. N= número de pacientes.

Em todos os pacientes submetidos à ICP, foi feita dosagem de CK-MB prévia ao procedimento, enquanto a dosagem pós-procedimento ocorreu em 269 pacientes (97,8%). A média deste marcador, antes e após a ICP, foi de 8,51 U/L (\pm 0,9) e de 7,86 U/L (\pm 0,63), respectivamente, sem diferença estatística ($p=$ 0,468).

Em até 30 dias, a mortalidade foi de 1,8% (cinco pacientes).

4.7.2 Cirurgia de revascularização miocárdica

Na população global, RM cirúrgica foi indicada em 141 pacientes (13,7%). Ao se analisar, apenas, os pacientes submetidos à cinecoronariografia, a indicação de cirurgia de RM ocorreu em 114 (15,5%), sendo o procedimento realizado durante a internação inicial em 101 pacientes (71,6%). Em 27 pacientes, a indicação de cirurgia de RM baseou-se na cinecoronariografia realizada previamente à internação.

A artéria torácica interna foi utilizada em 110 pacientes (83,3%), a artéria radial em 13 (9,8%) e os enxertos venosos em 121 (91,7%). O número médio de enxertos

empregados por paciente foi de 2,7 ($\pm 0,07$). A mortalidade em 30 dias foi de 6,4% (nove pacientes).

Nos dados da Tabela 15, as frequências simples e relativas das artérias tratadas e os enxertos empregados são apresentados.

Tabela 15 - Vasos tratados e enxertos empregados			
Vaso tratado	Número de pacientes (%)		
	Artéria torácica interna	Ponte de safena	Artéria radial
Descendente anterior	108 (81,8)	17 (12,9)	-
Circunflexa	-	1 (0,8)	1 (0,8)
Coronária direita	3 (2,3)	71 (53,8)	5 (3,8)
Marginal	4 (3)	78 (59,1)	6 (4,5)
Diagonal	8 (6,1)	50 (37,9)	4 (3)

As frequências relativas são em relação à população de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

4.8 Desfechos clínicos

A determinação dos desfechos clínicos foi pesquisada em seguimentos de 14, 30 e 180 dias. Nos dados da Tabela 16, são apresentadas as frequências simples e relativas dos eventos nos seguimentos propostos e, na Tabela 17, as causas dos óbitos em até 30 dias.

Tabela 16 - Frequências simples e relativas dos desfechos clínicos analisados

Desfecho clínico	Número de pacientes (%)
Morte em 14 dias	17 (1,7)
Infarto (re-infarto) em 14 dias	29 (2,8)
RM urgente em 14 dias	67 (6,5)
Morte em 30 dias	26 (2,5)
Infarto (re-infarto) em 30 dias	40 (3,9)
Morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias	54 (5,3)
RM urgente em 30 dias	81 (7,8)
Morte em 180 dias	46 (4,5)

RM= revascularização miocárdica.

A distribuição das modalidades de infarto ou re-infarto em 30 dias foi de 12 pacientes (1,2%) com elevação do segmento ST e 27 pacientes (2,6%) sem elevação do segmento ST. Em um paciente, não foi determinada a modalidade de infarto (re-infarto) por ter apresentado este evento seguido de óbito em outra instituição. O procedimento de RM urgente foi de 46 pacientes (4,5%) submetidos à ICP e de 35 (3,4%), à cirurgia.

Tabela 17 - Causas de óbito em até 30 dias

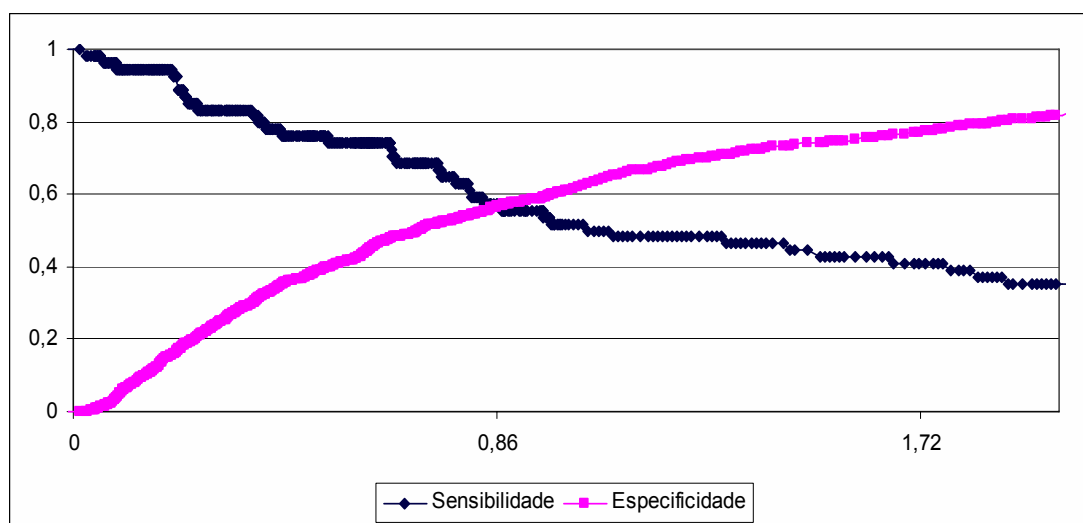
Causa do óbito	Número de pacientes (%)
Choque cardiogênico	12 (1,2)
Choque séptico	3 (0,3)
Choque hemorrágico	1 (0,1)
Acidente vascular cerebral	3 (0,3)
Arritmia cardíaca	1 (0,1)
Insuficiência respiratória aguda	1 (0,1)
Infarto agudo do miocárdio	2 (0,2)
Angina instável	1 (0,1)
Pneumonia	1 (0,1)
A esclarecer	1 (0,1)

4.9 Análise exploratória dos dados

Por meio de regressão logística simples, a razão de chances (*odds ratio*) foi determinada das variáveis previamente selecionadas que poderiam, na opinião do investigador, fazer parte do Escore de Risco Dante Pazzanese.

Para análise da PCR-us, primeiramente, realizou-se uma tentativa de determinação do ponto de corte na população para ocorrência do evento combinado de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias por meio da área sob a curva *ROC*. Como demonstrado no Gráfico 4, não existe um ponto de corte definido para PCR-us nesta população, já que o cruzamento das curvas de sensibilidade e especificidade encontra-se muito próximo de 50%.

Gráfico 4 - Ponto de corte para PCR-us como variável prognóstica



Apesar desse resultado, selecionou-se o valor de 0,8 mg/dl (que correspondeu ao valor encontrado no cruzamento das linhas de sensibilidade e especificidade) e foi feita uma análise de regressão logística simples para ocorrência do desfecho combinado em 30 dias.

Nos dados das Tabelas 18 a 22, são apresentados os resultados da análise das variáveis clínicas (Tabelas 18 e 19), eletrocardiográficas (Tabelas 20 e 21) e laboratoriais (Tabela 22).

Tabela 18 - Análise exploratória das variáveis clínicas basais qualitativas

Variável	Morte ou Infarto(re) N (%)	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Sexo			
• Feminino	20 (4,6)	1,28 [0,73 – 2,26]	0,392
• Masculino	34 (5,8)		
Dois ou mais episódios de dor em 24 horas			
• Sim	41 (5,7)	1,34 [0,71 – 2,54]	0,369
• Não	13 (4,3)		
Tabagismo			
• Sim	5 (2,3)	0,38 [0,15 – 0,95]	0,033
• Não	49 (6)		
Diabete melito			
• Sim	26 (7,9)	2,05 [1,18 – 3,56]	0,009
• Não	28 (4)		
HAS			
• Sim	42 (5,3)	1,07 [0,55 – 2,07]	0,838
• Não	12 (5)		
Dislipidemia			
• Sim	33 (5)	0,87 [0,5 – 1,53]	0,630
• Não	21 (5,7)		
História familiar precoce para ICO			
• Sim	20 (5,1)	0,94 [0,53 – 1,65]	0,825
• Não	34 (5,4)		
Três ou mais fatores de risco para DAC			
• Sim	24 (5,2)	0,97 [0,56 – 1,68]	0,899
• Não	30 (5,3)		
Angina estável prévia			
• Sim	22 (7,1)	1,62 [0,93 – 2,83]	0,089
• Não	32 (4,5)		
Infarto prévio			
• Sim	21 (4,7)	0,8 [0,46 – 1,41]	0,445
• Não	33 (5,7)		

continuação da Tabela 18			
Doença arterial periférica			
• Sim	6 (11,5)	2,52 [1,03 – 6,19]	0,05
• Não	48 (4,9)		
AVC			
• Sim	8 (14,3)	3,35 [1,5 – 7,5]	0,007
• Não	46 (4,7)		
DAC ≥ 50%			
• Sim	37 (6,3)	1,7 [0,94 – 3,05]	0,076
• Não	17 (3,8)		
ICP prévia			
• Sim	16 (5,1)	0,97 [0,53 – 1,76]	0,915
• Não	38 (5,3)		
Cirurgia de RM prévia			
• Sim	13 (5,6)	1,1 [0,58 – 2,09]	0,775
• Não	41 (5,2)		
Medicamentos prévios			
Betabloqueador			
• Sim	29 (4,9)	0,85 [0,49 – 1,47]	0,557
• Não	25 (5,7)		
Ácido acetil salicílico			
• Sim	40 (5,5)	1,18 [0,63 – 2,2]	0,607
• Não	14 (4,7)		
Estatina			
• Sim	25 (5,4)	1,04 [0,6 – 1,8]	0,889
• Não	29 (5,2)		
IECA			
• Sim	24 (4,2)	0,61 [0,35 – 1,06]	0,074
• Não	30 (6,7)		
Classe 2 ou 3 de Killip-Kimball			
• Sim	2 (14,3)	3,08 [0,67 – 14,12]	0,165
• Não	52 (5,1)		
N= número de pacientes; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; HAS= hipertensão arterial sistêmica; ICO= insuficiência coronariana; DAC= doença arterial coronária; AVC= acidente vascular cerebral; ICP= intervenção coronariana percutânea; RM= revascularização miocárdica; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina.			

Tabela 19 - Análise exploratória das variáveis clínicas basais quantitativas

Variável	Média (\pm EP)	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Idade em anos			
• Desfecho Sim	68,56 (\pm 1,47)	1,06 [1,04 – 1,09]	< 0,001
• Desfecho Não	61,16 (\pm 0,35)		
Frequência cardíaca (bpm)			
• Desfecho Sim	77,46 (\pm 2,06)	1,02 [1,0 – 1,04]	0,078
• Desfecho Não	74,26 (\pm 0,41)		
Pressão arterial sistólica (mmHg)			
• Desfecho Sim	140,26 (\pm 3,4)	1,0 [0,99 – 1,01]	0,835
• Desfecho Não	141,04 (\pm 0,86)		
Pressão arterial diastólica (mmHg)			
• Desfecho Sim	83,28 (\pm 2,2)	0,99 [0,97 – 1,01]	0,33
• Desfecho Não	85,31 (\pm 0,48)		

O desfecho foi o composto de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.

EP= erro-padrão; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio.

Tabela 20 - Análise exploratória das variáveis eletrocardiográficas qualitativas

Variável	Morte ou infarto (re) N (%)	OR [IC 95%]	p
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas			
• Sim	14 (7,4)	1,6 [0,85 – 3,0]	0,143
• Não	40 (4,8)		
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação, com exceção de <i>aVR</i>			
• Sim	24 (9)	2,39 [1,37 – 4,17]	0,002
• Não	30 (4)		
Inversão da onda T ≥ 1 mm em duas derivações contíguas			
• Sim	25 (6,6)	1,51 [0,87 – 2,62]	0,139
• Não	29 (4,5)		
Supradesnivelamento do segmento ST transitório $\geq 0,5$ mm			
• Sim	0	-	> 0,999
• Não	54 (5,3)		
Ondas Q patológicas			
• Sim	14 (5,76)	1,14 [0,61 – 2,13]	0,687
• Não	40 (5,1)		

N= número de pacientes; mm= milímetros; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Tabela 21 - Análise exploratória das variáveis eletrocardiográficas quantitativas

Variável	Média (\pm EP)	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Soma de todas as depressões do segmento ST com exceção da derivação <i>aVR</i> (mm)			
• Desfecho Sim	1,42 (\pm 0,37)	1,12 [1,02 – 1,23]	0,019
• Desfecho Não	0,73 (\pm 0,06)		
Supradesnivelamento do segmento ST na derivação <i>aVR</i> (mm)			
• Desfecho Sim	0,06 (\pm 0,03)	1,47 [0,47 – 4,56]	0,507
• Desfecho Não	0,04 (\pm 0,01)		
Inversão da onda T na derivação <i>aVR</i> (mm)			
• Desfecho Sim	0,54 (\pm 0,08)	0,67 [0,45 – 0,99]	0,045
• Desfecho Não	0,77 (\pm 0,03)		

O desfecho foi o composto de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.
 EP= erro-padrão; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; mm= milímetros.

Tabela 22 - Análise exploratória das variáveis laboratoriais

Variável quantitativa	Média (\pm EP)	OR [IC 95%]	p
Hematócrito			
• Desfecho Sim	39,57 (\pm 0,7)	0,95 [0,89 – 1,0]	0,067
• Desfecho Não	40,74 (\pm 0,15)		
Hemoglobina			
• Desfecho Sim	13,47 (\pm 0,25)	0,84 [0,71 – 1,0]	0,047
• Desfecho Não	13,91 (\pm 0,05)		
Glicemia			
• Desfecho Sim	123,91 (\pm 7,6)	1,0 [1,0 – 1,01]	0,764
• Desfecho Não	121,38 (\pm 1,94)		
Leucócitos			
• Desfecho Sim	8,61 (\pm 0,44)	1,09 [0,99 – 1,19]	0,071
• Desfecho Não	7,94 (\pm 0,08)		
Creatinina			
• Desfecho Sim	1,66 (\pm 0,21)	2,04 [1,5 – 2,77]	<0,001
• Desfecho Não	1,11 (\pm 0,02)		
Variável qualitativa	N (%)	OR [IC 95%]	p
Elevação da troponina I cardíaca *			
• Sim	29 (9,5)	2,94 [1,69 – 5,12]	<0,001
• Não	25 (3,5)		
PCR-us > 0,8 mg/dl			
• Sim	34 (7,1)	2,0 [1,14 – 3,53]	0,016
• Não	20 (3,7)		

O desfecho foi o composto de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.

Os dados são apresentados em média \pm erro-padrão, com exceção da troponina I cardíaca e da PCR-us que são expressas como variáveis qualitativas. *Foi considerada elevação da troponina I cardíaca quando valores \geq 0,5 ng / ml. EP= erro-padrão; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; N= número de pacientes com evento combinado de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.

As variáveis que apresentaram nível descritivo menor que 10% foram selecionadas para análise de regressão logística múltipla, sendo incluída, também, a variável sexo. A depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas, apesar de apresentar $p=0,143$, também, foi incluída nesta análise.

4.10 Análise de regressão logística múltipla

Para o modelo de regressão logística múltipla, as seguintes variáveis foram selecionadas: sexo, idade, tabagismo atual, diabetes melito, angina estável prévia, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, DAC $\geq 50\%$, uso prévio de IECA, frequência cardíaca, depressão do segmento ST, onda T negativa em *aVR*, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais, creatinina, troponina I cardíaca e PCR-us. Pelo fato de cada uma das três formas de apresentação da depressão do segmento ST corresponder à mesma variável, três modelos diferentes de regressão logística foram realizados: 1. Modelo com depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas; 2. Modelo com depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica, com exceção da derivação *aVR*; 3. Modelo que incluiu a soma em milímetros de todas as depressões do segmento ST, com exceção da derivação *aVR* (Tabelas 23, 24 e 25).

Tabela 23 - Modelo de regressão logística incluindo a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	p
Aumento da idade em anos	0,060	1,062 [1,033-1,092]	< 0,001
Sexo masculino	0,093	1,097 [0,593-2,032]	0,767
Diabete melito	0,670	1,953 [1,081-3,529]	0,026
AVC	1,259	3,522 [1,451-8,551]	0,005
IECA prévio à internação	-0,538	0,584 [0,326-1,047]	0,071
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas	-0,111	0,895 [0,446-1,796]	0,755
Elevação da troponina I cardíaca	0,846	2,330 [1,270-4,274]	0,006
Elevação da creatinina	0,473	1,604 [1,176-2,189]	0,003

mm= milímetros; AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Tabela 24 - Modelo de regressão logística incluindo a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica, com exceção de aVR

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	p
Aumento da idade em anos	0,058	1,059 [1,030- 1,089]	0,0001
Sexo masculino	0,072	1,075 [0,580-1,993]	0,819
Diabete melito	0,645	1,906 [1,052-3,454]	0,033
AVC	1,243	3,465 [1,428-8,404]	0,006
IECA prévio à internação	-0,565	0,568 [0,316-1,023]	0,059
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, um derivação	0,431	1,539 [0,835-2,835]	0,167
Elevação da troponina I cardíaca	0,723	2,062 [1,124-3,782]	0,019
Elevação da creatinina	0,457	1,579 [1,174-2,123]	0,003

mm= milímetros; AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Tabela 25 - Modelo de regressão logística incluindo a soma em milímetros de todas as depressões do segmento ST, com exceção da derivação *aVR*

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Aumento da idade em anos	0,057	1,059 [1,029-1,089]	< 0,001
Sexo masculino	0,132	1,141 [0,612-2,125]	0,678
Diabete melito	0,625	1,869 [1,029-3,396]	0,040
AVC	1,262	3,532 [1,461-8,539]	0,005
IECA prévio à internação	-0,509	0,601 [0,334-1,082]	0,090
Soma das depressões do segmento ST	0,021	1,021 [0,914-1,141]	0,708
Elevação da troponina I cardíaca	0,758	2,134 [1,151-3,955]	0,016
Elevação da creatinina	0,476	1,609 [1,183-2,189]	0,002

AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

As seguintes variáveis incluídas na análise de regressão logística múltipla não mostraram significância estatística: sexo masculino, tabagismo atual; angina estável prévia; doença arterial periférica; DAC \geq 50%; frequência cardíaca; onda T negativa em *aVR*; hematócrito; hemoglobina; leucócitos totais; PCR-us.

O melhor modelo apresentado foi o que incluiu a depressão do segmento ST \geq 0,5 mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica (Tabela 24), sendo esta representação da depressão do segmento ST mantida no modelo final do Escore de Risco Dante Pazzanese. O *C statistic* para este modelo foi de 0,77 (IC 0,71-0,84; $p < 0,01$).

Em todos os modelos, a depressão do segmento ST, em qualquer das três formas representadas, não foi uma variável prognóstica independente para ocorrência de eventos adversos em nível de significância de 5%. Analisando cada uma das variáveis dos modelos, questionou-se a possibilidade da ocorrência do fenômeno de multicolinearidade entre a depressão do segmento ST e a troponina I

cardíaca, ou seja, ambas poderiam estar avaliando a extensão do comprometimento isquêmico agudo, correlacionando-se. Com esta finalidade, dois modelos de regressão logística múltipla foram realizados com as variáveis da Tabela 24 (que incluiu a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação do ECG) ora sem a troponina I cardíaca, ora sem a depressão do segmento ST (Tabelas 26 e 27).

Tabela 26 - Modelo de regressão logística múltipla não incluindo a troponina I cardíaca

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Aumento da idade em anos	0,058	1,060 [1,031-1,09]	< 0,0001
Sexo masculino	0,138	1,149 [0,624-2,113]	0,656
Diabete melito	0,659	1,934 [1,071-3,491]	0,029
AVC	1,228	3,413 [1,430-8,145]	0,006
IECA prévio à internação	-0,611	0,543 [0,303-0,973]	0,040
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação	0,599	1,821 [1,010-3,283]	0,046
Elevação da creatinina	0,506	1,658 [1,239-2,22]	0,001

AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; mm= milímetros.

Tabela 27 - Modelo de regressão logística múltipla não incluindo a depressão do segmento ST

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Aumento da idade em anos	0,060	1,062 [1,032-1,092]	< 0,001
Sexo masculino	0,089	1,093 [0,591-2,023]	0,776
Diabete melito	0,667	1,949 [1,079-3,521]	0,027
AVC	1,265	3,543 [1,462-8,583]	0,005
IECA prévio à internação	-0,538	0,584 [0,326-1,048]	0,071
Elevação da troponina I cardíaca	0,822	2,276 [1,263-4,101]	0,006
Elevação da creatinina	0,468	1,597 [1,176-2,17]	0,003

AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Para estes modelos, os *C statistic* foram, respectivamente, 0,76 (IC 0,69 - 0,83; $p < 0,01$) e 0,77 (IC 0,71 - 0,84; $p < 0,01$).

Nos dados da Tabela 26, observa-se que sem a inclusão da troponina I cardíaca a depressão do segmento ST apresenta-se como variável prognóstica independente de forma significativa ($p = 0,046$), devendo ser mantida no modelo final.

Portanto, para o Escore de Risco Dante Pazzanese idealizou-se um modelo com as variáveis da Tabela 24 no qual a depressão do segmento ST e a elevação da troponina I cardíaca foram combinadas (Tabela 28) de maneira a representar, de forma simples, uma interação entre elas.

Tabela 28 - Modelo de regressão logística múltipla para o Escore de Risco Dante Pazzanese

Variáveis	β -coeficiente	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Aumento da idade em anos	0,058	1,060 [1,03-1,09]	< 0,001
Sexo masculino	0,075	1,078 [0,581-1,998]	0,812
Diabete melito	0,668	1,951 [1,073-3,547]	0,028
AVC	1,247	3,479 [1,434-8,438]	0,006
IECA prévio à internação	-0,564	0,569 [0,316-1,023]	0,059
Sem elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	-----	-----	0,024
Sem elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	0,661	1,938 [0,818-4,591]	0,133
Com elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST	0,910	2,484 [1,132-5,45]	0,023
Com elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST	1,132	3,101 [1,42-6,772]	0,005
Elevação da creatinina	0,452	1,571 [1,166-2,117]	0,003
Constante	-7,886	-----	-----

A depressão do segmento ST foi representada pela depressão $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação eletrocardiográfica, com exceção de *aVR*.

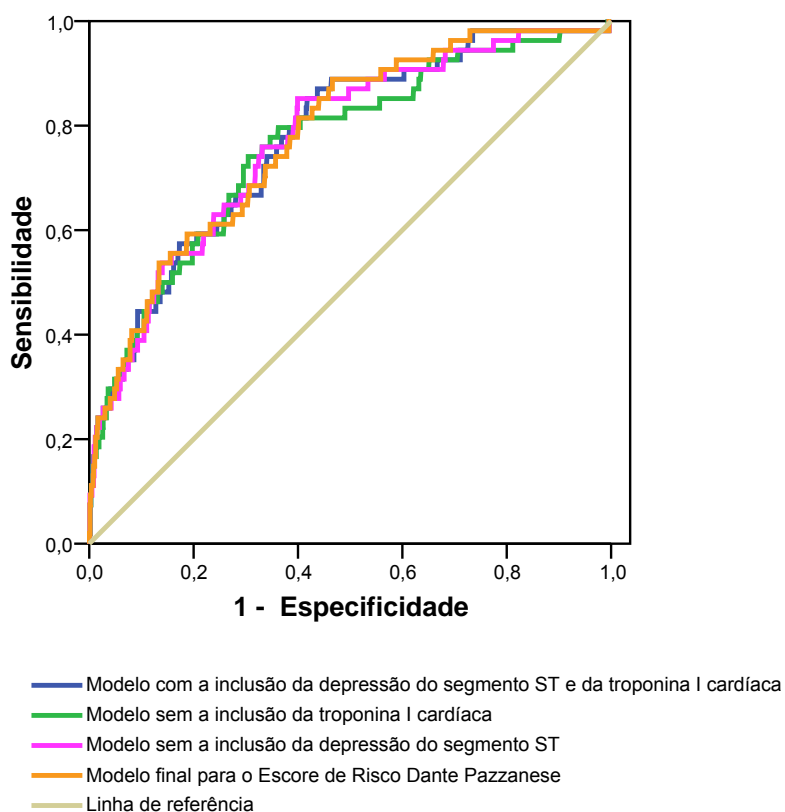
AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina;

OR= odds ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%.

Considerou-se como base de comparação a combinação “*sem elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST*”, onde se observa que a categoria “*sem elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST*” não é estatisticamente diferente da primeira. Mas, a combinação “*com elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST*” apresenta um risco 2,48 vezes maior que a primeira. O risco aumenta ainda mais, quando se considera “*com elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST*”, com risco 3,1 vezes maior que a categoria de base. O *C statistic* para este modelo foi de 0,78 (IC 0,71 - 0,84; $p < 0,01$).

No Gráfico 5, destacam-se as áreas sob a curva *ROC* dos modelos das Tabelas 24, 26, 27 e 28.

Gráfico 5 - Curvas *ROC* dos modelos de regressão logística múltipla das Tabelas 24, 26, 27 e 28



4.11 Escore de Risco Dante Pazzanese

Para o Escore de Risco Dante Pazzanese, as variáveis finais são aquelas apresentadas na Tabela 28, com exceção do sexo masculino. A função que calcula a probabilidade do evento combinado de morte ou infarto (re-infarto) em até 30 dias, agora designado de Evento Dante, é calculada pela seguinte fórmula:

$$P(\text{Evento} = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(7,89 + 0,06 Id + 0,07 Sex + 0,67 DM + 1,25 AVC + 0,66 Tr_ECG1 + 0,91 Tr_ECG2 + 1,13 Tr_ECG3 + 0,45 Creat - 0,56 IECA)}}$$

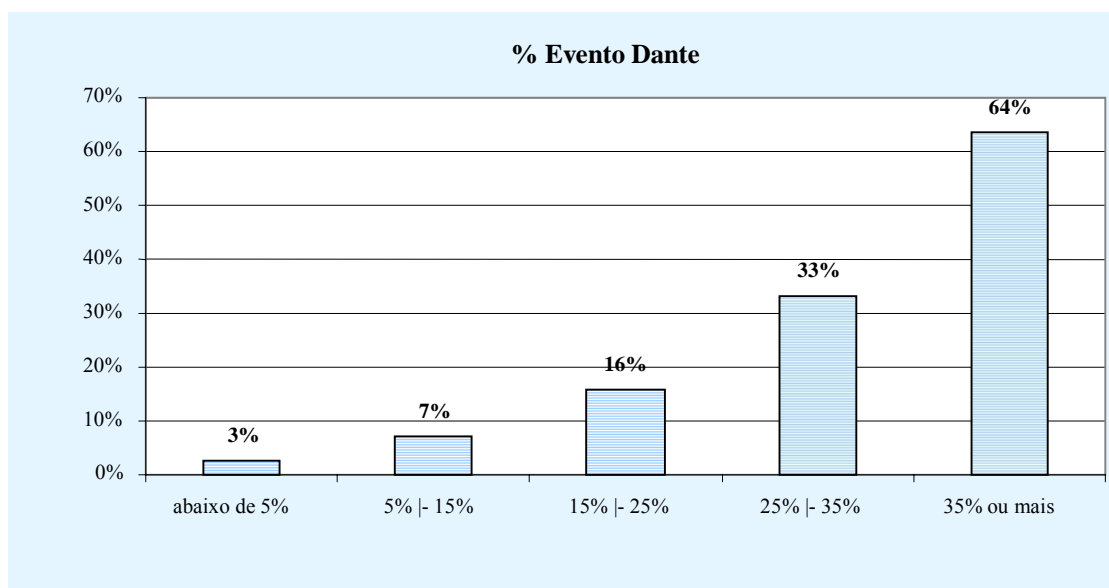
A probabilidade de ocorrer o Evento Dante foi calculada a todos os pacientes da população de desenvolvimento, sendo possível obter diferentes categorias de risco.

Os seguintes pontos de corte de categorias de risco foram elaborados: abaixo de 5%; de 5% a menor que 15%; de 15% a menor que 25%; de 25% a menor que 35%; de 35% ou mais (Tabela 29 e Gráfico 6).

Tabela 29 - Categorias de risco do Evento Dante

		Evento Dante em 30 dias			
Risco do Evento Dante	Categoria de risco	Não	Sim	Total	Probabilidade do Evento Dante
< 5%	Baixo	700	19	719	3%
5% < 15%	Baixo a intermediário	224	17	241	7%
15% < 25%	Intermediário	37	7	44	16%
25% < 35%	Alto	8	4	12	33%
≥ 35%	Muito alto	4	7	11	64%
Total		973	54	1.027	

Gráfico 6 - Diferentes categorias de risco da probabilidade do Evento Dante

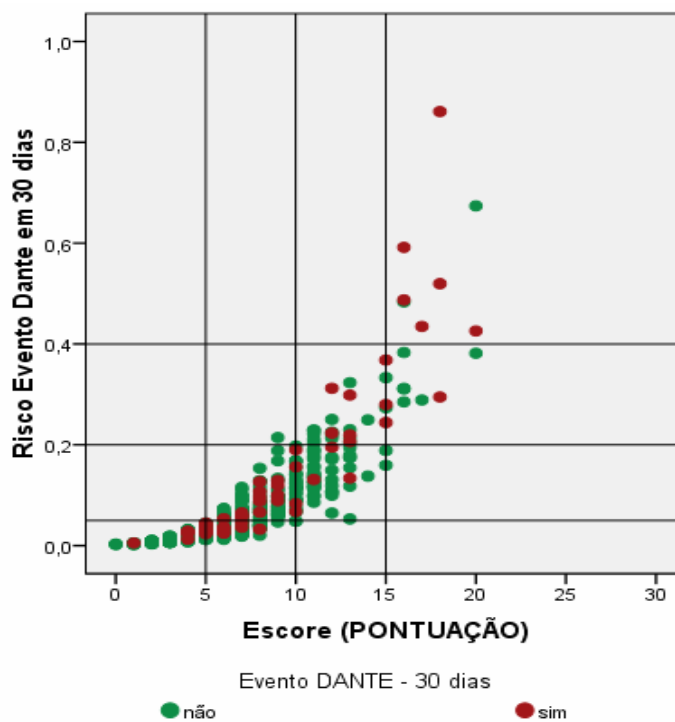


Para facilitar a utilização do modelo, sem necessidade de acesso ao computador, foi idealizado um escore com pontuações designadas, de acordo com as respectivas probabilidades de ocorrência do Evento Dante do modelo original (Tabela 28).

As pontuações foram distribuídas; assim, para o menor valor da probabilidade, foi designado o valor igual a 1. Usando este valor como referência e comparando-o com os outros valores de probabilidade, para aqueles que eram duas vezes maior, foi designada a pontuação 2; aos que eram três vezes maior, a pontuação 3 e, assim, por diante. Para as variáveis contínuas (idade e creatinina), foram definidas faixas que apresentassem valores de probabilidades próximos de um, duas vezes maior, três vezes maior e, assim, por diante. Desta forma, foram determinadas as respectivas pontuações.

Com isto, desenvolveu-se uma escala de pontuação que pode variar de 0 a 30 pontos. Após o somatório final, o Escore de Risco Dante Pazzanese para cada paciente individualmente seria determinado. O risco do Evento Dante pode ser mostrado por meio de um gráfico (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Risco do Evento Dante com a pontuação do Escore de Risco Dante Pazzanese



No Quadro 5, observa-se a representação esquemática da pontuação do Escore de Risco Dante Pazzanese.

Quadro 5 - Escore de risco Dante Pazzanese e nomograma para a probabilidade do Evento Dante em até 30 dias

História Clínica

1) Idade em anos

<40.....	0
40<50.....	1
50<60.....	2
60<70.....	3
70<80.....	4
80<90.....	7
≥90.....	9

2) Antecedentes pessoais

Diabete melito.....	2
AVC.....	4

3) Medicação prévia

Não uso de IECA..... 1

4) Troponina I cardíaca e eletrocardiograma

- Sem elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST.....0
- Sem elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST.....1
- Com elevação da troponina I cardíaca e sem depressão do segmento ST.....3
- Com elevação da troponina I cardíaca e com depressão do segmento ST.....4

5) Creatinina sérica (mg/dl)

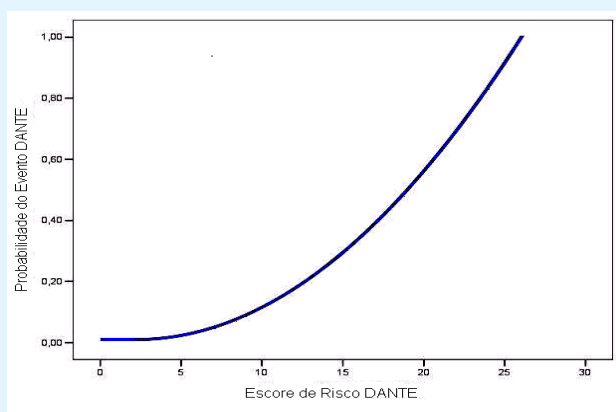
<1.....	0
1<2.....	1
2<4.....	4
≥4.....	10

Total de Pontos em cada ítem

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____

Soma dos Pontos = _____

Probabilidade do Evento Dante em até 30 dias



Faixas da Soma dos Pontos

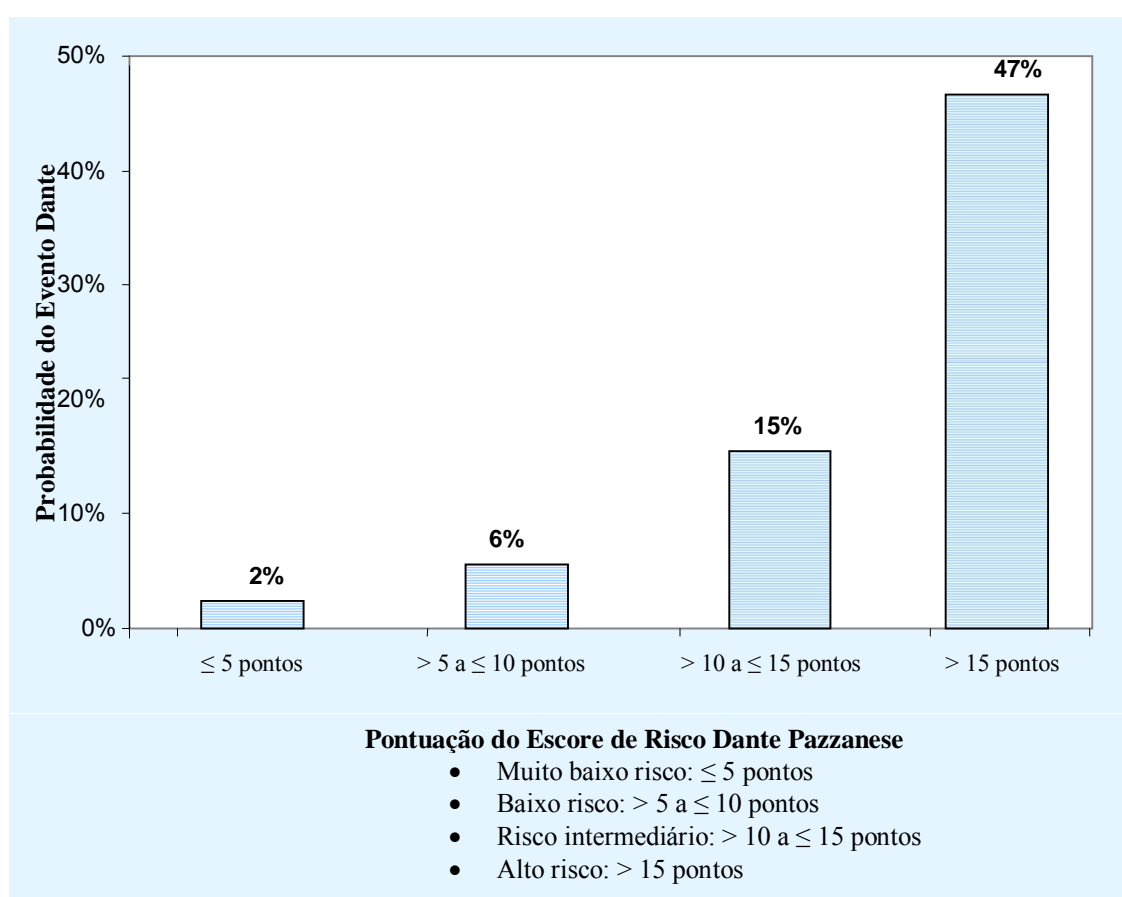
- Cinco pontos ou menos _____ Muito baixo risco
- Maior que 5 a 10 pontos _____ Baixo risco
- Maior que 10 a 15 pontos _____ Risco intermediário
- Maior que 15 pontos _____ Alto risco

AVC= acidente vascular cerebral; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; mg/dl= miligramas por decilitro.

4.12 Validação interna do Escore de Risco Dante Pazzanese

Para avaliar se a escala de pontuação mediria a probabilidade do risco do Evento Dante na população de desenvolvimento, para cada paciente foi calculada sua pontuação. Verificou-se a ocorrência de aumento na probabilidade do risco do Evento Dante com aumento gradativo da pontuação. Em seguida, os pacientes foram categorizados, conforme a pontuação encontrada em: muito baixo, baixo, intermediário e alto risco para o evento de morte, infarto (re-infarto) em até 30 dias (Gráfico 8).

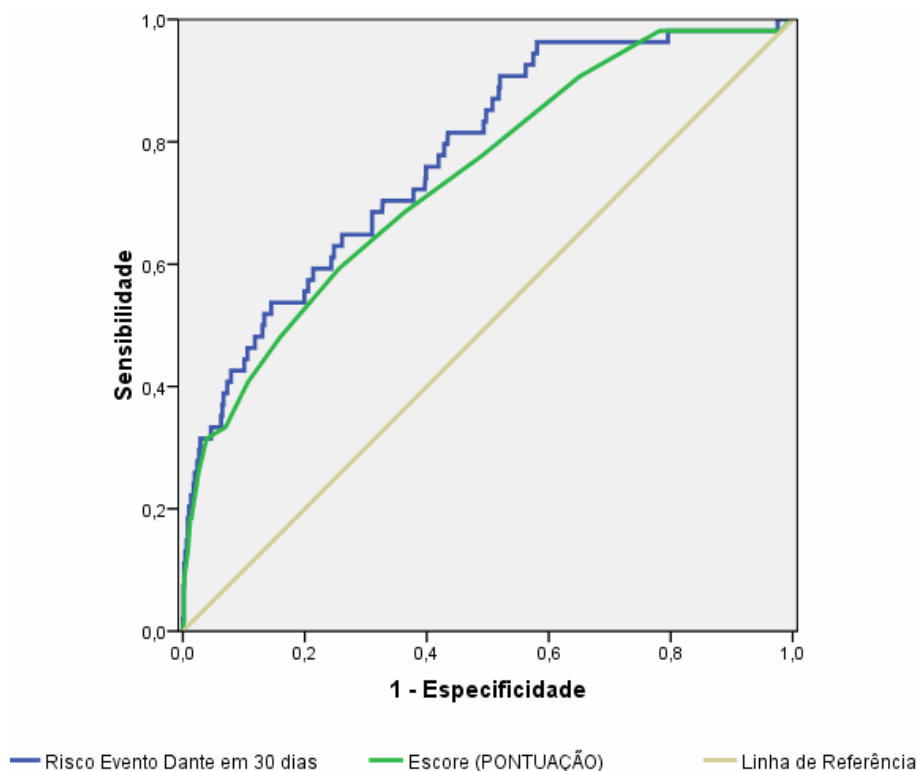
Gráfico 8 - Validação interna do Escore de Risco Dante Pazzanese



Houve um progressivo crescimento na proporção do Evento Dante com o aumento do Escore de Risco Dante Pazzanese.

A área sob a curva *ROC* do Escore de Risco Dante Pazzanese foi comparada com a área da probabilidade do Evento Dante em até 30 dias (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Áreas sob a curva *ROC* da Probabilidade do Evento Dante e do Escore de Risco Dante Pazzanese



O *C statistic* para a probabilidade do Evento Dante foi de 0,776 (IC 0,713 – 0,839; $p < 0,001$) e para a escala de pontuação do Escore de Risco Dante Pazzanese foi de 0,741 (IC 0,672 – 0,811; $p < 0,001$), demonstrando bom desempenho para discriminar quem terá ou não o Evento Dante.

5 DISCUSSÃO



5.1 Geral

Embora haja ocorrido avanços no tratamento de pacientes com angina instável e IAM sem SST, a mortalidade cardiovascular após a alta hospitalar é ainda inaceitavelmente elevada.¹⁰¹ Em virtude das muitas opções terapêuticas disponíveis, a adoção de condutas mais seguras e eficazes para melhorar a sobrevivência a longo prazo de cada paciente tem mudado a prática médica diária.¹⁰¹ A implementação desse processo necessita de marcadores prognósticos simples que reflitam o mecanismo fisiopatológico subjacente, podendo ser importante ferramenta para demonstrar o potencial benefício de uma determinada estratégia terapêutica.¹⁰¹

Até a década de 1990, a estratificação de risco em SCA correspondia, quase, exclusivamente, à avaliação da presença de disfunção ventricular esquerda ou de isquemia residual em um paciente com episódio agudo de infarto.¹⁹ Em 1994, Braunwald et al. idealizaram uma estratificação de risco em pacientes com SCA sem SST.^{12,83} Em 2000, nas diretrizes norte-americanas, ela passou a ser considerada uma recomendação Classe I,⁸⁴ mantendo-se nas diretrizes de 2007,²² sendo parte integrante da conduta médica já no primeiro contato médico-paciente no Departamento de Emergência. Para White e Wong,¹⁰² estratificação de risco é importante para determinar o prognóstico, planejar o curso do tratamento e adicionar informação ao paciente e a seus familiares.

O principal foco é avaliar a probabilidade de ocorrência de eventos adversos, em especial, morte e infarto (re-infarto), de forma cada vez mais simples e objetiva,

analisando dados da história clínica, do exame físico, do ECG e os marcadores de necrose miocárdica.

A estratificação de risco é um processo dinâmico, que pode ser redefinido no tempo.²⁰ É importante para elaboração da triagem inicial no Pronto-Socorro, fato este considerado, talvez, o principal papel dos serviços de emergência, tanto para liberação de pacientes com maior segurança, assim como para admissão mais imediata daqueles de alto risco para realização dos cuidados médicos. Para isto, deve ser iniciada na admissão e atualizada durante a permanência do paciente no hospital, para que determinadas estratégias de conduta sejam adotadas a curto prazo. A conduta médica na internação para incorporação de medidas mais intensivas, como administração de medicamentos de maior risco ou a estratégia invasiva precoce, deve basear-se na estratificação de risco para ocorrência de eventos adversos.

Com a alta hospitalar, a continuidade do processo a médio e a longo prazos é recomendada, acrescentando-se as medidas da função ventricular esquerda e os resultados da evolução hospitalar, para que decisões terapêuticas sejam consideradas.

Pelo conhecimento mais profundo da fisiopatologia desta síndrome, caminha-se para um refinamento e, portanto, melhor desempenho na avaliação prognóstica nessa população tão heterogênea.

Pelo surgimento cada vez maior dos biomarcadores de inflamação e de disfunção do ventrículo esquerdo e até de marcadores genéticos,¹⁰³ possivelmente, em um futuro não muito distante, chegar-se-á a uma estratificação de risco próxima do ideal.

Atualmente, para avaliação da estratificação de risco em pacientes com SCA sem SST, dispõe-se de variáveis prognósticas independentes e de modelos de

estratificação de risco. Para as diretrizes de 2007 do *American College of Cardiology and American Heart Association Task Force*, estes modelos de estratificação de risco são considerados com grau de recomendação Classe IIa.²²

Nas variáveis independentes, é interessante o que se observa com relação à depressão do segmento ST e aos marcadores de necrose miocárdica considerados na literatura como variáveis de grande significado clínico.

Demonstra-se que o risco aumentado de eventos adversos eleva-se de modo progressivo com a gravidade da depressão do segmento ST.^{104,105} Entretanto, na maior parte dos modelos publicados, esta variável é apresentada de forma qualitativa.^{10,16,83,88} O infradesnivelamento $\geq 0,5$ mm é a grandeza de depressão do segmento ST utilizada com maior frequência. Trata-se de uma maneira prática e de fácil análise usada no Departamento de Emergência, além de ser considerada isoladamente um marcador de pior prognóstico em análise independente.⁵¹

Um registro de alterações transitórias do segmento ST $\geq 0,5$ mm, que ocorre durante um episódio sintomático de dor precordial, que é resolvido com repouso, sugere, de forma significativa, isquemia aguda e alta probabilidade de DAC mais grave.²² Os pacientes cujos ECG atuais sugerem isquemia miocárdica podem ser avaliados com maior acurácia diagnóstica se um ECG prévio estiver disponível para comparação.¹⁰⁶

A inversão das ondas T, também, pode indicar SCA sem SST.²² Pacientes com suspeita de SCA, marcada inversão simétrica das ondas T em parede precordial sugere isquemia aguda, particularmente, em decorrência de estenose crítica da artéria coronária descendente anterior.¹⁰⁷

Investigadores do registro *TIMI* III relatam que a incidência de morte ou de reinfarto no período de 1 ano em pacientes com desvio do segmento ST de 0,5 mm foi de 16,3% comparada com 10% a 15% dos pacientes com desvio do segmento ST \geq 1 mm, 6,8% com inversão isolada das ondas T e 6% àqueles sem desvio do segmento ST.⁵⁰

Nesses pacientes, uma importante informação adicional é a análise do grau de extensão da necrose miocárdica, representada pelo valor quantitativo da elevação dos marcadores de injúria cardíaca. O risco de eventos adversos é proporcional ao grau de elevação desses marcadores.^{57,108} Da mesma maneira que a depressão do segmento ST, na maior parte dos modelos de estratificação de risco, esta variável é mostrada de forma qualitativa.^{10,16,83,88}

Outra observação que deve ser considerada, é o fato de alguns modelos valerem-se de distintos tipos de marcadores de necrose miocárdica, cuja sensibilidade e especificidade, reconhecidamente, não são as mesmas. Aproximadamente, 30% dos pacientes com desconforto torácico em repouso e sem elevação do segmento ST, que seriam diagnosticados como portadores de angina instável em decorrência da não elevação de CK-MB, têm diagnóstico de IAM sem SST quando avaliados pela dosagem das troponinas cardíacas.²²

Distintos modelos de estratificação de risco foram desenvolvidos, utilizando-se populações de ensaios clínicos randomizados^{10,16} que não foram selecionadas, primariamente, para esse fim. Com isto, a generalização desses modelos no mundo real poderia ser questionada. Além disso, nos ensaios clínicos, é habitual a exclusão de pacientes sem alterações isquêmicas ao ECG ou sem elevação de marcadores de necrose miocárdica. Isto poderia originar um verdadeiro viés de seleção, pois, de

certa forma, a inclusão de determinadas alterações eletrocardiográficas seria pressionada, assim como os biomarcadores de necrose miocárdica.

Na escolha dos desfechos clínicos, a não uniformidade é considerada outro fato importante, visto que para alguns modelos a mortalidade por todas as causas foi analisada.⁸⁸ Outros incluíram morte ou infarto (re-infarto)¹⁶ ou associaram desfechos que não apresentam constância na literatura em sua definição, ou que são influenciados pela prática local, como RM urgente por isquemia recorrente.¹⁰ O fato leva o médico assistente a selecionar de forma aleatória qual modelo utilizar ou ter de submeter sua população de pacientes a validações, verificando-se, desta forma, a aplicabilidade do modelo estudado.

Em se tratando de uma estratégia que deve ser aplicada inicialmente no Departamento de Emergência, é necessário simplicidade para sua aplicabilidade na prática diária e para boa aceitação por parte dos médicos emergencistas. Para isto, a definição de categorias de risco e a quantificação dessas categorias em forma de pontuação são consideradas importantes. As variáveis que são comumente identificadas na rotina médica diária e de fácil acesso, como os dados da história clínica, exame físico, ECG e os biomarcadores plasmáticos, devem ser analisadas.

Um estudo de Lindhal et al.,¹⁰⁹ publicado em 1997, foi um dos primeiros que mostrou os benefícios das novas intervenções, pautadas no risco do paciente com SCA sem SST. Para os autores, o benefício da heparina de baixo peso molecular em comparação com placebo ocorreu apenas nos pacientes com troponina elevada. Em seguida, numerosos estudos foram publicados, enfatizando os benefícios das novas intervenções, apenas, em pacientes com troponina elevada, tais como: enoxaparina *versus* heparina não fracionada,¹¹⁰ IGP IIb/IIIa *versus* placebo¹¹¹⁻¹¹⁴ e estratégia

invasiva precoce *versus* conservadora.¹¹⁵ Estas diferenças não foram vistas em pacientes com troponina negativa.¹⁹

Há um progressivo benefício de terapias mais agressivas e da estratégia invasiva com o aumento do escore de risco. Para este objetivo, em nosso meio, são utilizados escores desenvolvidos em populações demograficamente diferentes da brasileira.

Pela grande demanda em nosso País de pacientes que compõem esta síndrome tão heterogênea, não há justificativa para não incorporação de um modelo desenvolvido em uma população tipicamente brasileira.

5.2 Estratificação de risco de Braunwald

A estratificação de risco de Braunwald⁸³ ilustra a importância das características dos sintomas, do exame físico, das alterações eletrocardiográficas e dos marcadores de necrose miocárdica para avaliação prognóstica precoce. De forma objetiva, existe uma categorização dos pacientes, de acordo com os dados de uma tabela em alto, intermediário ou baixo risco para ocorrência a curto prazo de morte ou infarto (re-infarto).

Trata-se de um método simples, no qual a presença de uma determinada variável enquadraria o paciente em um grupo de risco específico: o paciente de risco intermediário não apresenta nenhuma característica do grupo de alto risco e o de baixo risco, qualquer característica dos grupos intermediário e alto risco.

Grande importância é dada ao tempo entre a ocorrência dos sintomas e a admissão hospitalar, bem como sua duração em minutos. Pacientes com sintomas que surgem nas últimas 48 horas ou de forma prolongada, são considerados de alto risco.

A idade, uma variável de risco universal, foi considerada de maneira qualitativa. Pacientes com mais de 75 anos enquadram-se no grupo de alto risco independente de qualquer outra variável presente e aqueles com 70 anos, ou menos, necessitam de outra característica, para que sua estratificação seja definida.

Dados importantes do exame físico, que denotam risco iminente de resultado desfavorável, são considerados para o grupo de alto risco.

Entre as características de alto risco, tem-se, também, a análise do ECG que foi representada de forma qualitativa pelas mudanças transitórias do segmento ST $> 0,5$ mm, que não foi incorporada à avaliação quantitativa desta variável. Inversão de onda T $> 0,2$ mV ou ondas Q patológicas foram incorporadas ao grupo de risco intermediário.

Em 2000, a estratégia de estratificação de risco foi adaptada com a incorporação da elevação dos marcadores de injúria cardíaca.⁸⁴ Embora fosse apresentada de forma qualitativa, foi categorizada em: marcadamente elevada, discretamente elevada ou normal.

Os autores afirmam que a estimativa do risco de morte e eventos isquêmicos recorrentes em SCA sem SST é um problema complexo, multivariado que não pode ser totalmente especificado em dados de uma tabela. Entretanto, o conteúdo dessa estratificação ilustra uma recomendação geral, mais do que um algoritmo rígido.

Nas diretrizes de 2007 do *American College of Cardiology and American Heart Association Task Force*, a estratificação de risco de Braunwald apresenta papel de destaque.²²

5.3 Escore de risco *PURSUIT*

O escore de risco *PURSUIT*¹⁶ foi desenvolvido na população selecionada do ensaio clínico que avaliou os efeitos do epitifibatide *versus* placebo para ocorrência de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.

No desenvolvimento do modelo, as características basais coletadas na admissão foram registradas. Todas as variáveis que foram incluídas na análise univariada, submeteram-se a um modelo de regressão logística múltipla, independente do nível de significância alcançado.

As variáveis mais significativas que se mantiveram no modelo final, na ordem de importância, foram: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, depressão do segmento ST e sinais de insuficiência cardíaca.

A idade foi o fator prognóstico mais determinante dos resultados. No desfecho de morte, sua contribuição foi mais pronunciada nos pacientes com diagnóstico de infarto, em comparação com aqueles com angina instável. Isto sugere que a relação existente entre esta variável e os resultados depende da presença e da extensão da necrose miocárdica na admissão.¹⁶ A contribuição da idade para o desfecho combinado foi menor.

O diagnóstico de infarto foi considerado o segundo fator prognóstico mais importante do desfecho combinado. Com isto, a elevação dos marcadores de necrose miocárdica poderia ser um forte preditor de eventos isquêmicos recorrentes. Apesar do significado clínico desta variável e dos autores afirmarem sua importância para os resultados, não é apresentada como um fator prognóstico isolado no modelo final e, sim, como interação com pontos de corte da idade e da frequência cardíaca.

Depois do ajuste para outras variáveis, o sexo feminino foi observado como de mais baixo risco para ocorrência do desfecho combinado, em comparação com os homens.

Na análise do ECG, a depressão transitória ou persistente do segmento ST de forma qualitativa foi percebida, sendo a depressão $> 0,5$ mm utilizada para este fim e considerada variável independente dos resultados adversos. Seu peso foi maior no desfecho isolado de morte do que no combinado.

Uma observação interessante, mas, que não compôs o escore de risco *PURSUIT*, foi a presença de procedimento de RM prévio. Uma melhor sobrevida foi relatada naqueles com ICP prévia, enquanto os com antecedente de cirurgia de RM foram associados a um pior prognóstico. Os pesquisadores comentam que o tipo de procedimento de RM é um marcador de gravidade da DAC, que é mais intensa nos pacientes submetidos à cirurgia previamente.

A habilidade do modelo para prever o desfecho combinado de morte ou de infarto (re-infarto) foi modesto, definido pelo *C statistic* de 0,669. De acordo com os autores, a ruptura de uma placa aterosclerótica que, com frequência, leva ao infarto, pode ocorrer em múltiplas localizações no leito arterial coronariano, independente de evento isquêmico prévio.

Para o desfecho isolado de morte, o modelo revelou boa habilidade prognóstica, com um *C statistic* de 0,814.

5.4 Escore de risco *TIMI*

Antman et al.¹⁰ desenvolveram esse escore por meio da análise de regressão logística múltipla, apoiados nas informações do banco de dados do estudo clínico

TIMI 11B. Para facilitar a utilização do modelo, os pesquisadores analisaram variáveis facilmente coletadas na admissão. No início, 12 variáveis consideradas de potencial valor prognóstico foram selecionadas e avaliadas de forma dicotômica para o desfecho de morte, infarto (re-infarto) ou RM urgente por isquemia recorrente em 14 dias. Para o modelo final, foram mantidas sete das 12 variáveis.

O modelo ganhou aceitação, sobretudo, pela sua praticidade, sendo de fácil aplicabilidade. A simples soma aritmética do número de variáveis presentes pode ser calculada sem o auxílio de um computador, o que o distingue de outros modelos mais complexos.

Pesos iguais foram dados para cada uma das variáveis prognósticas. De acordo com o número de variáveis presentes, os pacientes são categorizados como de baixo, intermediário ou alto risco.

Quanto aos desfechos analisados, deve ser feita consideração em relação à RM urgente por isquemia recorrente. Há quem considere que RM, por ser um procedimento que não deva ser evitado nem poderia ser considerado um desfecho.⁸⁸

Entre as variáveis prognósticas, tem-se a idade, à qual foi dado um ponto de corte (≥ 65 anos), baseado na mediana da idade na população de desenvolvimento. Esta pode ser considerada uma grande limitação do escore de risco *TIMI*, desde que o aumento da idade é uma variável de risco universal que deve ser analisada quantitativamente. Na análise da idade, poderiam ser determinados riscos diferentes por meio de distintos pontos de corte. No escore de risco *TIMI*, a análise da idade como variável quantitativa, segundo os pesquisadores, apresentou pouca influência no desempenho do modelo.

Os fatores de risco para DAC poderiam ter sido analisados separadamente e não incluídos em uma única variável (\geq três fatores de risco), pois, cada um deles apresenta importância prognóstica independente.

Neste escore, o desvio do segmento ST foi representado pelo desvio $\geq 0,5$ mm, sem uma análise quantitativa dessa variável. Apesar da limitação, esta é a forma mais utilizada de apresentação dessa variável em diferentes trabalhos na literatura.

Com relação aos marcadores de necrose miocárdica, dois diferentes marcadores foram incorporados a esta análise. A CK-MB e a troponina cardíaca são mostradas como variáveis qualitativas, avaliando-se para compor o escore de risco *TIMI*, apenas, a presença ou não de elevações. Os pesquisadores relatam que os valores absolutos desses marcadores não seriam considerados no banco de dados.

O desempenho do modelo, definido pelo *C statistic* de 0,65, foi modesto, tendo sido validado internamente no estudo *TIMI 11B* e em duas populações diferentes do estudo *ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events)*.¹⁰ Recentemente, foi validado em uma população não selecionada de pacientes com síndrome de dor torácica.¹¹⁶ Nestas validações, seu desempenho foi semelhante àquele da população de desenvolvimento. Em decorrência desses resultados, justifica-se sua aplicabilidade na prática médica.

Cannon¹⁹ considera que pelo fato do escore de risco *TIMI* ter sido desenvolvido para prever morte e eventos isquêmicos recorrentes, tem sido de grande ajuda para identificação do benefício relativo de novas intervenções, muitas delas, reduzindo ocorrência de tais eventos. Portanto, em termos práticos, o escore de risco *TIMI* tem se mostrado útil à beira do leito, prevendo não apenas o risco de resultado

desfavorável, mas também direcionando diferentes terapias para pacientes específicos.

5.5 Modelo de risco *GRACE*

Por ter sido desenvolvido e apoiado em banco de dados de um registro multicêntrico, o modelo de risco *GRACE*⁸⁸ poderia ser considerado, comparado com outros, aquele que mais se aproxima do mundo real.

Com as nove variáveis identificadas, pôde-se realizar uma avaliação prognóstica para o risco de morte por todas as causas em 6 meses, independente da presença ou não de elevação do segmento ST no ECG inicial ou de elevação ou não dos marcadores de necrose miocárdica. Dependendo da pontuação alcançada não houve definição do que seja considerado alto, moderado ou baixo risco.

Embora seja um modelo em que foram incluídos pacientes consecutivos com SCA, foram registrados para este fim, apenas, os primeiros 10 a 20 pacientes por mês em cada centro, assim como foram excluídos da análise os que faleceram durante a permanência no hospital. Isto acarretou a não inclusão de pacientes de mais alto risco e a falta de informação da grande proporção de pacientes, já que esta síndrome corresponde nos centros de maior demanda, em torno de 30% das admissões hospitalares de emergência.⁹¹

Entre as variáveis prognósticas, tem-se a depressão do segmento ST que foi apresentada de forma qualitativa. Neste modelo, não houve uma definição do grau de depressão do segmento ST para ocorrência de morte em 6 meses. Outro fato questionável, com relação ao ECG, é a não manutenção da elevação do segmento ST como alteração eletrocardiográfica prognóstica, quando se tem, em relatos anteriores,

que o significado prognóstico da depressão do segmento ST está próximo daqueles com IAM com SST.⁴⁸

Da mesma forma que a depressão do segmento ST, a análise da elevação dos marcadores de necrose miocárdica foi apresentada de modo qualitativo; o grau de extensão da necrose miocárdica, representado pelo valor quantitativo da elevação desses marcadores, seria uma importante informação adicional. Além disso, parece não ter havido uniformidade na escolha do biomarcador de necrose.

O desempenho do modelo *GRACE* avaliado pelo *C statistic* na população de desenvolvimento (*C statistic* de 0,81) e na população de validação (*C statistic* de 0,75) demonstra sua boa habilidade prognóstica, justificando sua utilidade no mundo real.

Conforme Bradshaw et al.,¹¹⁷ o modelo de risco *GRACE* apresentou bom desempenho ao prever morte em 6 meses após a alta hospitalar, entre pacientes incluídos no estudo *EFFECT* (*Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment*). Nessa validação em população independente, o modelo teve capacidade discriminatória, tanto aos pacientes com IAM com SST (*C statistic* de 0,81) como àqueles com IAM sem SST (*C statistic* de 0,78). Os autores sugerem que o modelo de risco *GRACE* é apropriado para uso clínico no mundo real.

Em validação retrospectiva de pacientes consecutivos, Tang et al.¹¹⁸ concluem que, em pontos distintos no tempo no período de seguimento de 4 anos, o modelo contém variáveis prognósticas importantes e significativamente discrimina os sobreviventes dos não sobreviventes em todas as modalidades de SCA.

5.6 Escore de Risco Dante Pazzanese

Pela elaboração do Escore de Risco Dante Pazzanese, várias informações importantes puderam ser coletadas. Um registro detalhado foi obtido das características basais, da conduta médica e da evolução em uma população brasileira de pacientes com SCA sem SST e conduzida em um centro terciário de cardiologia.

A hipertensão arterial sistêmica foi o fator de risco mais freqüente, seguida de dislipidemia, história familiar positiva para insuficiência coronariana, diabetes melito e tabagismo. Mais da metade da população apresentava DAC significativa e mais de 40% tinham antecedentes de infarto prévio.

Cerca de 70% dos pacientes referiam seus sintomas, há menos de 48 horas da internação, e a maior parte apresentou o diagnóstico de angina instável classe IIIB da classificação de Braunwald.⁸²

Após publicação das diretrizes para tratamento de pacientes com SCA, é possível identificar no mundo real, de um centro terciário de cardiologia no Brasil, a existência de aderência da classe médica às recomendações. O fato pode ser tomado como exemplo para centros não especializados e, com isso, levar à maior disseminação da conduta médica nessa população.

Os pacientes foram intensamente medicados com betabloqueador, ácido acetil salicílico, nitroglicerina endovenosa, antitrombóticos, tienopiridínicos, IECA e estatina. Houve subutilização de medicamentos de benefício comprovado, como os IGP IIb / IIIa, possivelmente, em decorrência do grande porcentual de uso de clopidogrel. É importante enfatizar que a administração de clopidogrel foi realizada na admissão hospitalar, portanto, antes da definição da anatomia coronária.

A realização de cinecoronariografia ocorreu em 71,5%. Embora seja indicada pela estratificação de risco *TIMI*, não houve diferença no nível de significância de 5%, entre aqueles com baixo, intermediário ou alto risco definidos por este escore. Possivelmente pacientes com baixo risco devam apresentar variáveis prognósticas independentes (dados da história clínica, exame físico, ECG e marcadores de necrose miocárdica) justificando a indicação de estratégia invasiva. Mesmo sendo adotada a estratégia invasiva precoce, o tempo médio entre a admissão hospitalar e a realização da cinecoronariografia foi além de 48 horas, possivelmente em decorrência de fatores logísticos que ocorrem em qualquer serviço com grande demanda de pacientes e procedimentos de intervenção.

Na população global, procedimentos de RM foram indicados em 40,6%. Avaliando, apenas, aqueles submetidos à cinecoronariografia na atual internação, a indicação de ICP ou de cirurgia de RM ocorreu em 50,8%

No período de seguimento analisado para o desenvolvimento do Escore de Risco Dante Pazzanese, a mortalidade foi, consideravelmente, baixa, corroborando com relatos anteriores.¹¹⁹ O desfecho combinado de morte ou infarto (re-infarto) foi de 5,3% no mesmo período.

Com os dados obtidos da história clínica, do exame físico, do ECG e dos biomarcadores de necrose, rotineiramente coletados no Departamento de Emergência, foi possível a realização de um modelo de estratificação de risco em uma população demograficamente semelhante e em um único centro de tratamento médico. Com isto, não houve influência nos resultados do estilo de vida da população, da classe social ou da prática médica local. O fato é difícil de ser controlado, quando a análise é realizada em populações multicêntricas.

Em um período de 2 anos, foi avaliada uma população consecutiva, sendo incluídos, não somente, pacientes altamente selecionados de ensaios clínicos ou de mais alto risco, como ocorre com a maior parte dos modelos publicados.^{10,16} O uso de populações selecionadas, para desenvolvimento de um modelo de estratificação de risco, implica maior probabilidade de permanência no modelo final de variáveis que fazem parte dos critérios de inclusão da referida população do estudo, ou seja, acarretaria um verdadeiro viés de seleção.

Um longo e trabalhoso caminho foi percorrido até a elaboração final do Escore de Risco Dante Pazzanese.

A começar pela escolha das variáveis estudadas que se pautaram em seu significado clínico, assim como na opinião do investigador que as considerou de relevância para elaboração da estratificação de risco nessa população.

Durante a internação, as estratégias de tratamento não foram avaliadas, pois o modelo foi desenhado para seu emprego já na admissão hospitalar, antes de qualquer medida terapêutica ser adotada.

As variáveis com nível de significância menor que 10% foram selecionadas para análise de regressão logística múltipla, fato este que foi diferente de outros modelos: modelo de risco *PURSUIT*¹⁶ – todas as variáveis da análise univariada foram mantidas no modelo de regressão logística múltipla, independente do nível de significância alcançado; escore de risco *TIMI*¹⁰ – as variáveis foram selecionadas com nível de significância menor que 20%; modelo de risco *GRACE*⁸⁸ – as variáveis com nível de significância menor que 25% foram selecionadas.

Estudos vêm consistentemente apresentando que o avançar da idade está associado de forma significativa com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com SCA sem SST.^{10,16,88}

Após a análise ajustada, Stone et al.³¹ demonstraram que a idade permaneceu um fator prognóstico independente de morte, infarto ou isquemia recorrente em 6 semanas após um episódio de SCA sem SST. Apesar disso, com menos frequência, idosos são submetidos à terapia antiisquêmica agressiva, cinecoronariografia e procedimentos de revascularização miocárdica.³¹

No Escore de Risco Dante Pazzanese, a idade foi analisada como variável contínua e mantida no modelo final, como variável prognóstica para resultado desfavorável de forma semelhante a todos os modelos, até hoje, publicados.

Para simplificar sua análise em um paciente individual, esta foi categorizada em pontos distintos, conforme as respectivas probabilidades de ocorrência do evento Dante em cada faixa de pontuação. Desta forma, não ficou simplificada a um ponto de corte, o que a tornaria incoerente em seu significado clínico.

Os principais fatores de risco para DAC foram analisados separadamente, assim como pela presença de três ou mais desses fatores. Quando analisados em conjunto, observou-se que não se mantêm como variável prognóstica. Mas, a análise isolada demonstra que a presença de diabetes melito é considerada uma das variáveis prognósticas para o modelo final do Escore de Risco Dante Pazzanese, enfatizando relatos anteriores que a consideram, como o maior fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular.³⁷

Bierman descreve que os pacientes com diabetes melito apresentam três a cinco vezes maior risco de desenvolvimento de DAC em comparação aos não diabéticos e

cerca de 75% deles morrerão desse mal.³⁸ Pacientes diabéticos têm aumentada agregação plaquetária,^{35,36} apresentam plaquetas morfologicamente maiores,¹²⁰ maior número de receptores de glicoproteína IIb / IIIa sobre as plaquetas e aumentada circulação de plaquetas ativadas.¹²¹ Roffi et al. afirmam que a relevância clínica dessas observações permanece na incerteza.³⁷

Antecedente de AVC, de ataque isquêmico transitório ou de doença arterial periférica estão associados com DAC e sua maior extensão.^{122,123} Estas condições clínicas afetam negativamente os pacientes com DAC crônica.¹²⁴ No estudo *OPUS (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes) TIMI 16*, os investigadores, pela primeira vez, concluem que em pacientes com SCA e doença vascular extracardiaca há associação de DAC mais grave e piores resultados. Possivelmente, os pacientes com essas condições clínicas tenham recebido tratamento menos agressivo, o que pode explicar em parte, a maior ocorrência de desfechos adversos no grupo, conforme citam os autores.¹²⁵

A confirmação de outros locais do sistema circulatório com doença aterosclerótica demonstra a maior intensidade da doença e sua influência em eventos futuros, possivelmente, por gerar maior morbidade. Antecedentes de AVC ou de doença arterial periférica foram analisados com esta finalidade no Escore de Risco Dante Pazzanese. O primeiro foi considerado um fator independente de pior prognóstico, permanecendo no modelo final. Antecedente de doença arterial periférica demonstra ser uma variável prognóstica na análise exploratória ($OR= 2,52$; $IC\ 95\% 1,03 - 6,19$; $p= 0,05$), mas, não se manteve na análise de regressão logística múltipla.

Na análise dos medicamentos prévios à internação, o uso de ácido acetil salicílico, embora seja um risco na análise exploratória, não foi no nível de significância de 5%. Já com relação ao emprego de IECA, sua utilização rotineira foi apresentada como variável preditora de melhor prognóstico, mantendo-se no modelo final com forte tendência para um resultado favorável. Relatos convincentes do uso de IECA em pacientes com DAC estável na presença de insuficiência cardíaca e disfunção do ventrículo esquerdo têm sido publicados.²² A metanálise de três importantes estudos publicada por Dagenais et al.¹²⁶ demonstra que esta classe de medicamentos reduz, também, eventos cardiovasculares importantes em pacientes com aterosclerose e sem evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou insuficiência cardíaca. Os autores concluem que seu uso deve ser considerado em todos os pacientes com aterosclerose.

Para compor o Escore de Risco Dante Pazzanese, foi considerada a não administração de IECA anterior à internação.

Observação importante deve ser dada com relação à análise da depressão do segmento ST, cujas três formas diferentes foram intensamente analisadas, sendo duas de modo qualitativo (depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em duas derivações contíguas e depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação) e uma como variável contínua (soma de todas as depressões do segmento ST, com exceção da derivação *aVR*). A escolha dessas formas de representação da depressão do segmento ST foi apoiada em estudos anteriores.^{50,51,104,105} Cada uma delas foi incluída em um modelo independente e o que se mostrou mais adequado foi o que incluiu a depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm em, pelo menos, uma derivação, sendo esta forma selecionada para compor o Escore de Risco Dante Pazzanese.

Apesar da criteriosa avaliação da depressão do segmento ST, esta variável não se apresentou inicialmente de forma significativa, para o nível de significância de 5%. O fato é considerado importante para manutenção ou não de uma variável no modelo final.

Com isto, avaliou-se a possibilidade da troponina I cardíaca estar influenciando este resultado pela ocorrência de multicolinearidade com a depressão do segmento ST ou, pelo fato, delas se correlacionarem. Pela análise em separado de dois modelos, para a qual em cada um deles não se incluía uma dessas variáveis, o fenômeno confirmou-se entre a troponina I cardíaca e a depressão do segmento ST. A depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm surge como variável significativa em nível de significância de 5% quando não houver a inclusão da troponina I cardíaca, sendo mantida no modelo final. A depressão do segmento ST estaria sendo subestimada pelo maior peso e especificidade inerente à troponina. O fenômeno, que foi inédito no Escore de Risco Dante Pazzanese, pode não ter sido observado em modelos anteriores pelo fato dessas variáveis terem sido consideradas como critérios de inclusão da população de desenvolvimento desses escores, o que acarretaria naturalmente maior facilidade de permanência de ambas no modelo final.

Para compor o Escore de Risco Dante Pazzanese, optou-se por uma combinação das duas variáveis prognósticas de forma categórica; de acordo com suas respectivas e gradativas probabilidades de ocorrência do evento Dante, receberam uma pontuação específica.

Na análise dos marcadores de necrose miocárdica, a troponina I cardíaca foi selecionada. As troponinas têm, como vantagens, não serem detectáveis em indivíduos saudáveis e elevarem-se bem acima dos limites de referência em quadro

coronariano agudo.¹²⁷ Apresentam alta sensibilidade e especificidade para detecção de dano celular miocárdico, identificando micronecrose.¹²⁷ Em pacientes admitidos com dor torácica aguda, níveis elevados de troponina I cardíaca, nas primeiras 24 horas, foram associados com aumentado risco de IAM e de eventos cardíacos maiores.¹²⁸ Para a elaboração do Escore de Risco Dante Pazzanese, a troponina I cardíaca foi avaliada de forma qualitativa, por não serem detectáveis, pela metodologia empregada, valores menores que 0,5 ng/ml ou maiores que 100 ng/ml, sendo considerada uma variável independente de pior prognóstico.

Comprometimento da função renal é reconhecido como uma característica de alto risco em pacientes com SCA.¹²⁹ Pacientes com disfunção renal apresentam maior risco de sangramento, maior incidência de insuficiência cardíaca e de arritmias.²² Surge como variável prognóstica, apenas, em um dos modelos publicados,⁸⁸ em que foram consideradas faixas de risco com pontuações diferentes.

Da mesma forma, no Escore de Risco Dante Pazzanese, a presença de disfunção renal representada pelo valor absoluto da creatinina nas primeiras 24 horas da internação e analisada como variável contínua, foi uma variável prognóstica independente de pior prognóstico em 30 dias para ocorrência de eventos isquêmicos cardiovasculares recorrentes. Para sua simplicidade e melhor aplicabilidade, foi categorizada em faixas de risco, de acordo com suas respectivas e gradativas probabilidades de ocorrência do evento Dante. Quanto maior o valor da creatinina maior será a probabilidade para ocorrência de um resultado desfavorável.

A inflamação presente no processo aterosclerótico das artérias coronárias é de tal magnitude que há detecção sistêmica de marcadores inflamatórios.¹³⁰ Esses marcadores têm a capacidade de prever eventos adversos relacionados à doença,

sendo possível identificar indivíduos aparentemente saudáveis com potencial de infarto do miocárdio e pacientes com infarto do miocárdio prévio com risco de eventos recorrentes.¹³⁰ Pacientes com SCA sem evidência bioquímica de necrose miocárdica, mas, com níveis elevados de PCR na admissão, mostram risco aumentado de eventos adversos.⁷² Da mesma forma, a contagem global de leucócitos costuma estar elevada em pacientes com infarto do miocárdio e esta elevação tem implicação prognóstica.²² De forma geral, a leucocitose e a monocitose mostraram-se variáveis independentes para as doenças cardiovasculares.¹³¹ Em indivíduos portadores de doenças circulatórias, o leucograma é um marcador de risco importante que poderia orientar no diagnóstico e no tratamento dessas doenças.¹³¹

No Escore de Risco Dante Pazzanese, marcadores sistêmicos de inflamação, também, foram analisados para elaboração do modelo. A contagem global de leucócitos obtida nas primeiras 24 horas da admissão apresentou forte tendência na análise exploratória, porém não se manteve no modelo final. Separadamente, em outra análise, realizou-se a investigação da PCR-us. No início, houve uma tentativa sem sucesso para determinar um ponto de corte para a população. Mesmo assim optou-se pela análise mais minuciosa, utilizando-se o valor maior que 0,8 mg/dl para a investigação dos resultados. Embora seja um risco para ocorrência do evento Dante em até 30 dias, não foi em nível de significância de 5%, não sendo, portanto, mantida no modelo final.

Nas diretrizes norte-americanas de 2007, considera-se que nenhum marcador inflamatório vem sendo adequadamente estudado ou validado para ser recomendado seu uso rotineiro em pacientes com angina instável ou IAM sem SST.²²

Como se pode observar nos dados da Tabela 28, um modelo de estratificação de risco em uma população brasileira de pacientes com SCA sem SST foi desenvolvido. A partir desse modelo, um escore simples e de fácil aplicação na prática médica diária foi criado. Com a escala de pontuação definida para cada paciente da população de desenvolvimento, verificou-se a ocorrência do aumento da probabilidade do risco de eventos adversos com o aumento gradativo da pontuação, realizando-se, portanto, uma validação interna do Escore de Risco Dante Pazzanese. Com isto, os pacientes foram categorizados de forma, também, gradativa em: muito baixo, baixo, intermediário e alto risco para ocorrência de eventos isquêmicos recorrentes.

Pelo seu emprego em uma população independente, será definida a pontuação para cada variável e determinada a pontuação final para cada paciente pelo somatório final dos pontos. Por meio de um nomograma, observar-se-á a probabilidade de ocorrência do risco de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias.

O Escore de Risco Dante Pazzanese apresentou bom desempenho definido pelo *C statistic* de 0,741, justificando sua aplicabilidade. Deve ser calculado na admissão e atualizado durante a internação, podendo ser empregado para decisão terapêutica.

Com a disponibilidade de um modelo em que se incluiu uma população brasileira, assim como se instituiu, possivelmente, uma conduta médica mais específica, acredita-se em seu melhor papel para a avaliação prognóstica nessa população. Deve-se, entretanto, como qualquer modelo de estratificação de risco, ser reavaliado a longo prazo, para a re-análise das variáveis já existentes, bem como para incorporação de novas variáveis.

6 CONCLUSÃO



O Escore de Risco Dante Pazzanese mostrou-se de fácil execução, com alto valor preditivo. O modelo incorporou variáveis facilmente coletadas na prática médica diária, como: idade; antecedente de diabetes melito e AVC; medicamentos utilizados previamente à internação; alterações isquêmicas do ECG da admissão; dosagem dos marcadores de necrose miocárdica e de creatinina sérica. De forma simples e de fácil aplicabilidade, pode-se determinar de maneira categórica a probabilidade para ocorrência de morte ou infarto (re-infarto) em 30 dias em pacientes com SCA sem SST.

7 LIMITAÇÕES



Esta pesquisa apresenta limitações:

1. A população de desenvolvimento foi considerada em um único centro, podendo ser cogitado que não poderia ser feita a inferência do modelo para o mundo real de outros centros;
 2. A troponina I cardíaca foi avaliada como variável qualitativa. A análise quantitativa dos marcadores de necrose miocárdica implicaria avaliação do grau de extensão da necrose miocárdica para o risco de eventos adversos;
 3. Não foram avaliados ECG seriados. A análise da ocorrência de alterações isquêmicas que surgem em outros ECG que se seguiram ao ECG inicial, mesmo na ausência de sintomas, é uma informação valiosa a ser investigada e que acarretaria possíveis resultados desfavoráveis;
 4. Não foi realizada uma análise, em separado, dos pacientes que foram excluídos pela presença de alterações confundidoras do ECG (ritmo de MP, bloqueios de ramo, fibrilação atrial). Nesta população, que corresponde a uma parcela das internações nos serviços de emergência, não será possível o emprego do Escore de Risco Dante Pazzanese, sendo preciso submeter esse grupo de pacientes a uma nova análise estatística para seleção das variáveis prognósticas específicas; e
 5. Na avaliação do desempenho do Escore de Risco Dante Pazzanese, não foi incluída uma análise em uma população independente, ou seja, validação externa.
-

8 ANEXOS



ANEXO A



Secretaria de Estado da Saúde
 Coordenadoria de Saúde da Região Metropolitana da Grande São Paulo
 Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO:.....CIDADE.....
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº..... APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

SCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST.

2. PESQUISADOR (A): ELIZABETE SILVA DOS SANTOS.
 CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA RESPONSÁVEL PELO PRONTO SOCORRO.
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 66255.
 UNIDADE DO INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA : PRONTO-SOCORRO.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO X RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : TRÊS ANOS. 1º de julho de 2004 a 30 junho de 2007.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU A SEU REPRESENTANTE
LEGAL SOBRE A PESQUISA**

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa médica. O seu médico determinou que o Sr.(a) apresenta um ataque cardíaco ou uma ameaça de ataque cardíaco, sendo ambas as condições denominadas de Síndrome Coronária Aguda, que necessita de internação hospitalar. O objetivo desta pesquisa é determinar um conjunto de características em nossa população de pacientes com Síndrome Coronária Aguda, que avalie o risco de eventos cardíacos em 14, 30 e 180 dias após a admissão hospitalar. Para isto, será preenchida uma ficha clínica (além do seu prontuário médico), pelo pesquisador responsável ou por outro médico por ele designado, com as informações necessárias (identificação, idade, sexo, antecedentes pessoais, medicamentos em uso, sintomas de apresentação no Pronto Socorro, características do eletrocardiograma, medicamentos em uso durante a internação, exames laboratoriais, evolução, conduta médica...). Além dessa ficha clínica, também, será realizada análise de seu prontuário médico. O seu tratamento em nada será modificado durante a internação hospitalar ou após a alta médica. Esta pesquisa não lhe acarretará nenhum risco ou ônus, cabendo ao Sr.(a) ou a seu representante legal apenas responder às perguntas realizadas pelo investigador durante sua inclusão no estudo e em visitas médicas ou por contato telefônico (que serão agendadas previamente) em 14, 30 e 180 dias, após a sua admissão hospitalar, para análise dos desfechos clínicos. O Sr.(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre o andamento da pesquisa, assim como ao pesquisador para esclarecer eventuais dúvidas que venham a surgir. Nesse caso, deverá entrar em contato com a Dra. Elizabete Silva dos Santos (pesquisadora responsável) pelo telefone 50854186 ou no Pronto Socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, cujo endereço é: Av. Dr. Dante Pazzanese, nº 500, Ibirapuera. A sua participação é voluntária e o Sr.(a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência médica designada para seu tratamento. As informações que forem obtidas serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para fins de pesquisa.

Consentimento pós-esclarecido: Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo investigador e ter entendido o que me foi explicado, consinto participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 200 _____

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO B

FICHA CLÍNICA
ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

NOME:	DATA DE NASC: / /	RG:
DATA DO SUS: / /	HORA DO SUS:	DATA DE ADMISSÃO: / /
IDADE:	SEXO: <input type="checkbox"/> MAS <input type="checkbox"/> FEM	TELEFONE (1):
		TELEFONE (2):

1 – ANTECEDENTES PESSOAIS

- TABAGISMO
 HAS
 DIABETE MELITO
 DISLIPIDEMIA
 HISTÓRIA FAMILIAR P/ ICO
 DAC \geq 50%
 SCA PRÉVIA: AI IAM
 RM PRÉVIA: ATC CIRURGIA
 DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA
 AVC
 ICC
 ANGINA ESTÁVEL
 OUTROS:

2 – MEDICAMENTOS EM USO

- ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO
 BETABLOQUEADOR
 NITRATO
 BLOQUEADOR DE CÁLCIO
 TICLOPIDINA
 CLOPIDOGREL
 DIURÉTICO
 DIGITAL
 ESTATINA
 IECA
 OUTROS:

3 – APRESENTAÇÃO NA ADMISSÃO

- DOR: TÍPICA ATÍPICA
 2 episódios nas últimas 24 hs
 DOR PRECORDIAL \leq 24hs
 DOR PRECORDIAL $>$ 24hs \leq 48 hs
 DOR PRECORDIAL $>$ 48hs
 DISPNEIA
 SÍNCOPE
 PCR
 ICC
 EAP
 KILLIP (1º DIA): I II III
 IV

4 – DOR PRECORDIAL NA ADMISSÃO

- SIM NÃO SE, SIM: Δ T _____ hs

5 – INST HEMODINÂMICA - ADMISSÃO

- SIM NÃO PA= X mmHg

6 – ECG DA ADMISSÃO (citar parede)

- INFRA DE ST $<$ 0,5mm _____
 INFRA DE ST \geq 0,5 e $<$ mm _____
 INFRA DE ST \geq 1mm _____
 ONDA T NEGAT $<$ 0,5mm _____

- ONDA T NEGAT \geq 0,5 e $<$ 1mm _____
 ONDA T NEGAT \geq 1mm _____
 SUPRA ST TRANSITÓRIO \geq 0,5mm _____
 SUPRA ST PERSISTENTE _____
 PSEUDONORMAL DA ONDA T
 ALT INESPECÍFICAS DE ST/T
 BRE
 BRD
 ONDAS Q _____
 R NÃO PROGRIDE DE V1 à V4
 NORMAL
 RITMO DE MPD
 OUTRAS: FC= bpm

7 – MEDICAMENTOS DA INTERNAÇÃO

- BETA BLOQ EV NA ADMISSÃO
 BETA BLOQUEADOR VO
 BLOQUEADOR DE CÁLCIO
 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO
 CLOPIDOGREL
 TICLOPIDINA
 ENOXAPARINA
 FRAXIPARINA
 HEPARINA NÃO FRACIONADA
 HEPARINA SC
 NITRATO EV
 NITRATO VO
 NITRATO SL NA ADMISSÃO
 TIROFIBAN
 ABCIXIMAB
 IECA
 AMIODARONA
 DIURÉTICO
 DIGITAL
 ESTATINA
 ANTAGONISTA DA AT2
 SK TPA TNK
 OUTROS

8 – MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA (MAIOR VALOR)

- CPK: _____
 CK-MB ATIVIDADE: _____
 CK-MB MASSA: _____
 TROPONINA I CARDÍACA: _____

9 – LABORATÓRIO (ADMISSÃO)

- POTÁSSIO: _____
 CREATININA: _____
 GLICEMIA: _____
 LEUCÓCITOS: _____
 Ht: _____ Hb: _____
 COL. TOTAL: _____ LDL: _____
 HDL: _____
 TRIGLICÉRIDES: _____
 PCR: _____

10 – ECOCARDIO NA INTERNAÇÃO

- SIM NÃO

DATA: ____/____/____
 FE= _____%

11 – DIAGNÓSTICO

- IAM SEM SUPRA ST
 ANGINA INSTÁVEL
 III A B C

12 – ESCORE DE RISCO TIMI

- 0 1 2 3 4
 5 6 7

13 – ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE BRAUNWALD

- BAIXO
 INTERMEDIÁRIO
 ALTO

14 – CATETERISMO NA INTERNAÇÃO

- SIM NÃO
 SE, SIM: Nº _____
 DATA: ____/____/____
 HORA: _____

15 – CATETERISMO PRÉVIO

- SIM NÃO
 SE, SIM: Nº _____
 DATA: ____/____/____

16 – EVOLUÇÃO

- EAP
 ICC
 ANGINA REFRATÁRIA
 IAM
 RE-INFARTO
 RM URGENTE
 ARRITMIA CARDÍACA
 CHOQUE
 PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA
 AVC
 ÓBITO: SE, SIM:
 DATA: ____/____/____ HORA: _____
 NENHUMA DAS ACIMA

17 – TRATAMENTO INDICADO

- A) CLÍNICO SIM NÃO
 B) ANGIOPLASTIA SIM NÃO
 SE, SIM: _____ STENT
 TCE
 DA
 CX
 CD
 MARGINAL
 DIAGONAL
 PONTE SAFENA
 MIE
 RADIAL

ANEXO B

C) CIRURGIA SIM NÃO
SE, SIM:

TORÁCICA INTERNA SIM NÃO

SE, SIM:

- DA
 CX
 CD
 MARGINAL
 DIAGONAL

PONTE SAFENA SIM NÃO

SE, SIM:

- DA
 CX
 CD
 MARGINAL
 DIAGONAL

RADIAL SIM NÃO

SE, SIM:

- DA
 CX
 CD
 MARGINAL
 DIAGONAL

OUTRO TIPO DE RM: _____

18 – REVASC NA INTERNAÇÃO

SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: _____

HORA: _____

19 – ALTA HOSPITALAR

SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: _____ HORA: _____

20 – TRANSFERÊNCIA

SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: _____ HORA: _____

21 – DESTINO DA TRANSFERÊNCIA

- UCO
 ENFERMARIA CORONÁRIA
 ENFERMARIA ATC
 OUTROS: _____

22 – MEDICAMENTOS DE ALTA

- ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO
 BETABLOQUEADOR
 NITRATO
 ESTATINA
 IECA
 CLOPIDOGREL
 TICLOPIDINA
 DIURÉTICO
 BLOQUEADOR DE CÁLCIO
 OUTROS

23 – SEGUIMENTO 14 DIAS:

DATA: ____/____/____

A) ÓBITO SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

CAUSA: _____

B) IAM SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

1) SUPRA DE ST

2) SEM SUPRA DE ST

C) RE-INFARTO SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

1) SUPRA DE ST

2) SEM SUPRA DE ST

D) ANGINA RECORRENTE

SIM NÃO

E) REVASCULARIZAÇÃO URGENTE

SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

A) ATC

B) CIRURGIA

24 – SEGUIMENTO 30 DIAS:

DATA: ____/____/____

A) ÓBITO SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

CAUSA: _____

B) IAM SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

1) SUPRA DE ST

2) SEM SUPRA DE ST

C) RE-INFARTO SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

1) SUPRA DE ST

2) SEM SUPRA DE ST

D) ANGINA RECORRENTE SIM NÃO

E) REVASCULARIZAÇÃO URGENTE

SIM NÃO

SE, SIM:

DATA: ____/____/____

A) ATC

B) CIRURGIA

ANEXO C

ELETROCARDIOGRAMA DA ADMISSÃO

ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

NOME: _____ DATA DE NASC: / / RG (IDPC): _____
 DATA DO SUS: / / HORA DO SUS: DATA DE ADMISSÃO: / / HORA DE ADMISSÃO: _____
 IDADE: _____ SEXO: MASCULINO FEMININO TELEFONE (1): _____ TELEFONE (2): _____

1ª FORMA (citar parede)

- DEPRESSÃO DO SEGMENTO ST < 0,5 mm
 DEPRESSÃO DO SEGMENTO ST ≥ 0,5 e < 1 mm
 DEPRESSÃO DO SEGMENTO ST ≥ 1 mm
 ONDA T NEGATIVA < 0,5 mm
 ONDA T NEGATIVA ≥ 0,5 e < 1 mm
 ONDA T NEGATIVA ≥ 1 mm
 SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST TRANSITÓRIO ≥ 0,5 mm
 SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST PERSISTENTE
 SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST ÂNTERO-SEPTAL QUE NÃO É DE IAM
 ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS DO SEGMENTO ST/T
 HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA
 BLOQUEIO DE RAMO ESQUERDO
 BLOQUEIO DE RAMO DIREITO
 ONDAS Q PATOLÓGICAS
 R NÃO PROGRIDE DE V1 a V4
 NORMAL
 RITMO DE MARCAPASSO
 FIBRILAÇÃO ATRIAL
 OUTRAS (DESCREVER): _____

FC = _____ bpm

2ª FORMA para depressão do segmento ST e onda T negativa (em milímetros)

Derivação	Depressão do segmento ST	Onda T negativa
D1		
D2		
D3		
aVR		
aVL		
aVF		
V1		
V2		
V3		
V4		
V5		
V6		

ANEXO D

SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO**PROTOCOLO ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA
SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST
(Dra. Elizabete Santos – PS)****1º COLETA**

PACIENTE: _____

Nº DE REGISTRO: _____

DATA DA COLETA: ____ / ____ / ____

HORÁRIO DA COLETA: ____ : ____

HEMATOLOGIA**HEMOGRAMA**

**Colher 1 tubo com EDTA.
Entregar o resultado para NIVEA e outro ao PS como rotina.
Favor identificar no tubo: 1º coleta.**

**OBS: COLHER, EM TUBO SEPARADO, O MATERIAL PARA
MARCADORES DE LESÃO MIOCÁRDICA.**

ANEXO D

SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO**PROTOCOLO ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA
SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST
(Dra. Elizabete Santos – PS)****1º COLETA**

PACIENTE: _____

Nº DE REGISTRO: _____

DATA DA COLETA: ____ / ____ / ____

HORÁRIO DA COLETA: ____ : ____

BIOQUÍMICA

Solicito:

CPK

CK-MB ATIVIDADE

POTÁSSIO

CREATININA

GLICEMIA

COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES

TRIGLICÉRIDES

HG GLICADA

**Colher 1 tubo SECO e 1 com EDTA. Entregar o material para L. Kono.
Entregar o resultado para NIVEA e outro ao PS como rotina.
Favor identificar no tubo: 1º coleta.**

ANEXO D

SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO
PROTOCOLO ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA
SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST
(Dra. Elizabete Santos – PS)

1º COLETA

PACIENTE: _____

Nº DE REGISTRO: _____

DATA DA COLETA: ____/____/____

HORÁRIO DA COLETA: ____:____

CK-MB MASSA
TROPONINA I CARDÍACA
PCR ULTRA-SENSÍVEL

Colher 1 tubo seco e entregar para a NIVEA.
Favor identificar no tubo: 1º coleta.

ANEXO D

SOLICITAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO**PROTOCOLO ESCORE DE RISCO DANTE PAZZANESE PARA
SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO
SEGMENTO ST
(Dra. Elizabete Santos – PS)****2º COLETA**

PACIENTE: _____

Nº DE REGISTRO: _____

DATA DA COLETA: ____/____/____

HORÁRIO DA COLETA: ____:____

CPK
CK-MB ATIVIDADE
CK-MB MASSA
TROPONINA I CARDÍACA

**NÃO REALIZAR OS EXAMES. ENTREGAR O MATERIAL E O PEDIDO
PARA NÍVEA. Colher 1 tubo seco
Favor identificar no tubo: 2º coleta**

9 REFERÊNCIAS



1. Laurenti R, Buchalla CM, Caratin CVS. Doença isquêmica do coração. Internações, tempo de permanência e gastos. Brasil, 1993 a 1997. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74 (6): 483-7.
 2. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med.* 1996; 334 (14): 884-90.
 3. Chor D, Fonseca MJM, Andrade CR. Doenças cardiovasculares. Comentários sobre a mortalidade precoce no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 1995; 64 (1):15-9.
 4. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, Ramires JAF. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 76 (6): 497-503.
 5. Wearn JT. Thrombosis of the coronary arteries, with infarction of the heart. *Am J Med Sci.* 1923; 165: 250-76.
 6. Sampson JJ, Eliaser Junior M. The diagnosis of impending acute coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1937; 13: 675-86.
 7. Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis. *Am J Med Sci.* 1937; 193: 42-8.
 8. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management [editorial]. *Circulation.* 1971; 44 (5): 755-8.
 9. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995; 91 (11): 2844-50.
-

10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. 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.
 11. Farhi JJ, Cohen M, Fuster V. The broad spectrum of unstable angina pectoris and its implications for future controlled trials. *Am J Cardiol*. 1986; 58 (6): 547-50.
 12. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V. Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10. Rockville. Md: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994.
 13. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ, Ramirez-Morgen LM, Parrillo JE. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA*. 1995; 273 (2):136-41.
 14. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998; 98 (18):1860-8.
 15. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (1): 107-18.
-

16. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000; 101 (22): 2557-67.
 17. The Reperfusion Therapy Consensus Group. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997; 18 (9): 1371-81.
 18. Boersma E, Steyerberg EW, Van der Vlugt MJ, Simoons ML. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Which strategy for which patient? *Drugs*. 1998; 56 (1): 31-48.
 19. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes [editorial]. *Circulation*. 2002; 106 (13): 1588-91.
 20. Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation*. 1997; 96 (12): 4141-2.
 21. Mathis AS, Meswani P, Spinler SA. Risk stratification in non-ST segment elevation acute coronary syndromes with special focus on recent guidelines. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (8): 954-87.
 22. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Junior DE, Chavey WE, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. 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.
23. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation*. 2005; 112 (21): 3348-53.
 24. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (9 Suppl A); A33-46.
 25. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part I: Introduction and cytokines. *Circulation*. 2006;113 (6): e72-5.
 26. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917):868-74.
 27. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998; 98 (21): 2219-22.
 28. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17 (10): 1859-67.
-

29. Libby P. Biologia vascular da aterosclerose. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editores. *Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares*. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 921-37.
 30. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001; 16 (5): 285-92.
 31. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, Diver DJ, Theroux P, Warnica JW, Nasmith JB, Kells C, Kleiman N, McCabe CH, Schactman M, Knatterud GL, Braunwald E. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA*. 1996; 275 (14): 1104-12.
 32. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepini CJ, Schaeffer JW, Smith III EE, Steward DE, Theroux P. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1366-74.
 33. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, Piombo A, Prado AH, Paolasso E. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J*. 1999; 137 (2): 322-31.
-

34. Harrington RA, Califf RM, Holmes Junior DR, Pieper KS, Lincoff AM, Berdan LG, Thompson TD, Topol EJ. Is all unstable angina the same? Insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). The CAVEAT-Investigators. *Am Heart J*. 1999; 137 (2): 227-33.
 35. Shukla SD, Paul A, Klachko DM. Hypersensitivity of diabetic human platelets to platelet activating factor. *Thromb Res*. 1992; 66 (2-3): 239-46.
 36. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattini G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*. 1997; 96 (1): 69-75.
 37. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Thérroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104 (23): 2767-71.
 38. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1992; 12 (6): 647-56.
 39. 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.
 40. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. 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.
41. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, Lenderink T, Simoons ML. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation*. 1998; 98 (14): 1358-64.
 42. Andersen K, Eriksson P, Dellborg M. Non-invasive risk stratification within 48 h of hospital admission in patients with unstable coronary disease. *Eur Heart J*. 1997; 18 (5): 780-8.
 43. Braunwald E. Application of current guidelines to the management of unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108 (16 Suppl III): III28-37.
 44. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 13 (7): 1495-502.
 45. Barrabes JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic significance of ST segment depression in lateral leads I, aVL, V5 and V6 on the admission electrocardiogram in patients with a first acute myocardial infarction without ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (7): 1813-9.
 46. Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, Abrahamsson P. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic
-

- monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (5): 667-74.
47. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 1999; 137 (1): 24-33.
48. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriqi A, Cavallini C, Melandri G, Thompson T, Vahanian A, Ohman EM, Califf R, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999; 281 (8): 707-13.
49. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med.* 1993; 234 (3): 293-301.
50. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (1): 133-40.
51. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-
-

-
- segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 1999; 84 (4): 379-85.
52. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, Harrington RA, Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Van de Werf F, Armstrong PW. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (3): 371-80.
53. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (4 Suppl S): 31S-36S.
54. Godoy MF, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71 (4): 629-33.
55. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992; 327 (3): 146-50.
56. 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): 801-5.
57. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335 (18): 1342-9.
-

58. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (1): 1-11.
 59. Thompson PL, Fletcher EE, Katavatis V. Enzymatic indices of myocardial necrosis: influence on short- and long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1979; 59 (1): 113-9.
 60. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation.* 1996; 93 (9): 1651-7.
 61. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J.* 1996; 313 (7052): 262-4.
 62. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AF. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2000;140 (6): 917-27.
 63. Tillett WS, Francis Junior T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52 (4): 561-71.
 64. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation.* 2006; 113 (7): e152-5.
 65. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1930-2.
 66. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102 (18): 2165-8.
-

67. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103 (9): 1194-7.
 68. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DAG, Weisel RD, Fedak PWM, Stewart DJ, Kutryk MJB. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004; 109 (17): 2058-67.
 69. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18 (9): 1386-92.
 70. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FWA, Meijer CJLM, Hack CE. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 95 (1): 97-103.
 71. Hoffmeister HM, Ehlers R, Büttcher E, Steinmetz A, Kazmaier S, Helber U, Szabo S, Beyer ME, Seipel L. Relationship between minor myocardial damage and inflammatory acute-phase reaction in acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*. 2003; 15 (1): 33-9.
 72. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary
-

- syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31 (7): 1460-5.
73. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999; 99 (7): 855-60.
74. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001; 47 (3): 426-30.
75. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians Junior FH, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (3): 464-9.
76. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith Junior SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107 (3): 499-511.
77. Roy D, Quiles J, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Sinha M, Kaski JC. A comparative study of markers of inflammation for the assessment of cardiovascular risk in patients presenting to the emergency department with acute chest pain suggestive of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2006; 109 (3): 317-21.
-

78. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, López-Sendón J, Klein W, Mukherjee D, Eagle KA, Dabbous OH, Goldberg RJ. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2004; 147 (1): 42-8.
 79. Brezinski D, Stone PH, Muller JE, Tofler GH, Davis V, Parker C, Hartley LH, Braunwald E. Prognostic significance of the Karnofsky Performance Status score in patients with acute myocardial infarction: comparison with the left ventricular ejection fraction and the exercise treadmill test performance. The MILIS Study Group. *Am Heart J.* 1991; 121 (5): 1374-81.
 80. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984; 2 (3):187-93.
 81. MILIS Study Group. National Heart, Lung and Blood Institute Multicenter Investigation for the Limitation of Infarct Size (MILIS) Design and methods of the clinical trial. American Heart Association monograph nº 100. Dallas: American Heart Association Inc, 1984: 1-134.
 82. Braunwald E. Unstable Angina – A Classification. *Circulation.* 1989; 80 (2): 410-14.
 83. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994; 90 (1): 613-22.
 84. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer
-

- JW, Smith III EE, Steward DE, Theroux P. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (3): 970-1062.
85. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339 (7): 436-43.
86. Harrell Junior FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982; 247 (18): 2543-6.
87. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, Luna AB, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. 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.
88. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KAA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004; 291 (22): 2727-33.
89. The GRACE investigators. 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): 190-9.
90. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation.* 2007; 115 (5): 654-7.
91. Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MT, Palacio MA, Ramos RF, Timerman A, Piegas LS. Registro de Síndrome Coronariana Aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87 (5): 597-602.
92. Nicolau JC, Cesar LA, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST: Parte I: Estratificação de risco e condutas nas primeiras 12 horas após a chegada do paciente ao hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77 (Supl II): 1-22.
93. Nicolau JC, Cesar LA, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST: Parte II: Condutas nos pacientes de risco intermediário e alto. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77 (Supl II): 23-37.
94. Mion Júnior D, Gomes MAM, Nobre F, Amodeo C, Kohlmann Júnior O, Praxedes JN, Machado CA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82 (Supl IV): 7-14.
95. Silva MAD, Sousa AG, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil. Estudo FRICAS. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 71 (5): 667-75.
-

-
96. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation*. 1971; 43 (3): 428-36.
 97. Barrabés JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108 (7): 814-9.
 98. Ferreira CES, Carvalhaes CEVFG, Fernandes FC, Sobrinho JD, Kono MLN, Salvarani NAC, Miura TES, Barbosa VLB. Manual de exames: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. 2005. 2a ed.
 99. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, Kleiman NS, Mahaffey KW, Topol EJ, Pepine CJ, Lipicky RJ, Granger CB, Harrington RA, Tardiff BE, Crenshaw BS, Bauman RP, Zuckerman BD, Chaitman BR, Bittl JA, Ohman EM. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (2): 241-51.
 100. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA, Lee KL. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2000; 284 (7): 876-8.
 101. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90 (7): 729-31.
 102. White HD, Wong CK. Risk stratification and treatment benefits in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2002; 23 (3): 187-91.
 103. Izar MCO, Ihara SSM, Relvas WGM. Preditores Genéticos da Aterosclerose Coronária. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000; 10 (6): 761-8.
-

104. Savonitto S, Cohen MG, Politi A, Hudson MP, Kong DF, Huang Y, Pieper KS, Mauri F, Wagner GS, Califf RM, Topol EJ, Granger CB. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2005; 26 (20): 2106-13.
 105. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet Iib/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (1): 64-71.
 106. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. *J Gen Intern Med*. 1990; 5 (5): 381-8.
 107. Zwaan C, Bär FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J*. 1989; 117 (3): 657-65.
 108. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell Junior FE, Califf RM, Topol EJ, Lee KL. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIa Investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335 (18): 1333-41.
 109. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection.
-

- Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29 (1): 43-8.
110. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, Lemos JA, McCabe CH, Cannon CP. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (6): 1812-7.
111. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340 (21): 1623-9.
112. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet.* 1999; 354 (9192): 1757-62.
113. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, Armstrong PW, Van de Werf F, Pfisterer M, Hasselblad V, Califf RM, Topol EJ. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: The paragon-B troponin T substudy. *Circulation.* 2001; 103 (24): 2891-6.
114. Januzzi JL, Chae CU, Sabatine MS, Jang IK. Elevation in serum troponin I predicts the benefit of tirofiban. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 11 (3): 211-5.
-

115. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001; 286 (19): 2405-12.
 116. Pollack Junior CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med*. 2006; 13 (1): 13-8.
 117. Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart*. 2006; 92 (7): 905-9.
 118. 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.
 119. Yusuf S. Design, baseline characteristics, and preliminary clinical results of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) trial. *Am J Cardiol*. 1999; 84 (5 Suppl S1): 20-5.
 120. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med*. 1993; 86 (11): 739-42.
-

121. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, Gries FA. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1990; 20 (2): 166-70.
 122. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286 (11): 1317-24.
 123. Love BB, Grover-McKay M, Biller J, Rezai K, McKay CR. Coronary artery disease and cardiac events with asymptomatic and symptomatic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1992; 23 (7): 939-45.
 124. Reicher-Reiss H, Jonas M, Tanne D, Mandelzweig L, Goldbourt U, Shotan A, Boyko V, Behar S. Prognostic significance of cerebrovascular disease in 11,526 chronic coronary artery disease patients. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (12): 1532-5, A7.
 125. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, Milo O, Bentley J, Blatt A, Krakover R, Zimlichman R, Reisin L, Marmor A, Lewis B, Vered Z, Caspi A, Braunwald E. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*. 2003; 145 (4): 622-7.
 126. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular
-

- systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368 (9535): 581-8.
127. Ferreira JFM, Jardim CAP, Ferreiro CR, Chagas ACP. Atendimento sistematizado do paciente com dor torácica e placa arterial instável. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2002; 12 (4): 541-52.
128. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, Ludwig L, Guldbrandsen G, Johnson PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (1): 8-14.
129. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. *Cardiol Rev*. 2006; 14 (1): 14-7.
130. Serrano Júnior CV, Ganem F, Nicolau JC. Marcadores inflamatórios e eventos coronarianos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000; 10 (6): 751-60.
131. Afiune Neto A, Mansur AP, Avakian SD, Gomes EPSG, Ramires JAF. Monocitose é um marcador de risco independente para a doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (3): 240-4.
-