



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Impacto Prognóstico dos Marcadores Inflamatórios
à Admissão em Doentes com Enfarte Agudo do
Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento
ST, Submetidos a Intervenção Coronária
Percutânea Primária**

Rui Pedro Henriques Vaz

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutora Ana Catarina Moutinho Ferreira

Covilhã, Maio de 2018

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Aos meus pais, irmão e namorada pelo amor, carinho, compreensão, apoio e dedicação demonstrados em todos os momentos deste longo percurso.

À doutora Catarina Ferreira, orientadora desta tese de mestrado, pelo interesse e excelente orientação e por todas as críticas, sugestões e paciência.

À doutora Filipa Cordeiro pela preciosa ajuda na concretização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pela excelente formação médica.

A todos os meus amigos e colegas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste sonho.

Muito Obrigado!

Resumo

Introdução: A cardiopatia isquémica, mais particularmente a síndrome coronária aguda (SCA), constitui a principal causa de morte a nível mundial. Dentro do espectro clínico das SCA, o enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (*ST elevation myocardial infarction/STEMI*) representa cerca de 29 a 47% dos casos. Apesar da crescente evidência científica, o papel dos marcadores inflamatórios, como leucócitos e proteína C-reativa (PCR), na patogénese e prognóstico dos doentes com *STEMI* submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) primária ainda não está totalmente clarificado. Este estudo visa compreender o contexto epidemiológico associado ao desenvolvimento de *STEMI*, bem como o papel dos referidos marcadores inflamatórios à admissão no desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, como morte e insuficiência cardíaca (IC), para estes doentes no período de *follow-up*.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo no qual, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 323 doentes com *STEMI* submetidos a ICP primária no Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), no período compreendido entre Janeiro 2011 e Dezembro 2016. A recolha de dados relativos a esses doentes seguiu o modelo do protocolo em anexo 1.

Resultados: A idade média dos doentes é de 64,2 anos, sendo a maioria do sexo masculino (73,7%). História de tabagismo está presente em 47% dos indivíduos. A maioria dos doentes apresenta como antecedentes hipertensão arterial (HTA) (59,4%) e dislipidemia (53,9%). O tempo decorrido entre início dos sintomas e realização de ICP (tempo sintomas-ICP) foi em média de 7,21 horas. Para o evento cardíaco adverso Morte, a análise univariada identifica as seguintes variáveis significantes: idade, tabagismo, dislipidemia, pró-péptido natriurético tipo B máximo (Pró-BNP máximo) e classe Killip máxima; enquanto a análise multivariada identifica as seguintes variáveis significantes: idade e tabagismo. Para o evento cardíaco adverso IC, a análise univariada identifica as seguintes variáveis significantes: idade, tabagismo, diabetes mellitus (DM), Pró-BNP máximo, troponina T máxima, creatina quinase (CK) máxima, classe Killip máxima, tempo sintomas-ICP; enquanto a análise multivariada identifica a seguinte variável significante: tempo sintomas-ICP.

Conclusão: Este estudo apresenta um contexto epidemiológico muito idêntico ao que está retratado na literatura. Quanto ao principal objetivo deste trabalho, verificou-se não existir uma associação entre a intensidade da resposta inflamatória inicial e o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, nomeadamente Morte e IC, no período de *follow-up*.

Palavras-chave

STEMI; ICP primária; Marcadores Inflamatórios; Leucócitos; PCR.

Abstract

Introduction: Ischemic heart disease, more particularly acute coronary syndrome (ACS), is the leading cause of death worldwide. Within the clinical spectrum of ACS, ST elevation myocardial infarction (STEMI) represents approximately 29% to 47% of cases. Despite the growing scientific evidence, the role of inflammatory markers such as leukocytes and C-reactive protein (CRP) in the pathogenesis and prognosis of patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) has not yet been fully clarified. This study aims to understand the epidemiological context associated with the development of STEMI, as well as the role of these inflammatory markers on admission in the development of adverse cardiac events, such as death and heart failure (HF), for these patients in the follow-up period.

Materials and methods: A retrospective study was conducted in which 323 patients with STEMI underwent primary PCI at the Trás-os-Montes and Alto Douro Hospital Center (CHTMAD) were selected from the inclusion and exclusion criteria between January 2011 and December 2016. Data collection for these patients followed the model of the protocol in Annex 1.

Results: The mean age of the patients is 64.2 years, the majority being male (73.7%). History of smoking is present in 47% of individuals. Most of the patients presented antecedents arterial hypertension (HTA) (59.4%) and dyslipidemia (53.9%). The time elapsed between onset of symptoms and the performance of PCI (time symptoms-PCI) was on average 7.21 hours. For the adverse cardiac death event, the univariate analysis identifies the following significant variables: age, smoking, dyslipidemia, maximal pro-BNP (maximum pro-BNP) and maximal Killip-type natriuretic peptide; while the multivariate analysis identifies the following significant variables: age and smoking. For the adverse cardiac IC event, the univariate analysis identifies the following significant variables: age, smoking, diabetes mellitus (DM), maximum Pro-BNP, maximum T troponin, maximum creatine kinase (CK), maximum Killip class, time symptoms-PCI; while the multivariate analysis identifies the following significant variable: time symptoms-PCI.

Conclusion: This study presents an epidemiological context very similar to what is portrayed in the literature. Regarding the main objective of this study, there was no association between the intensity of the initial inflammatory response and the development of adverse cardiac events, namely Death and HF, in the follow-up period.

Keywords

STEMI; Primary PCI; Inflammatory Markers; Leukocytes; CRP;

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas	xiii
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	7
3. Resultados	9
3.1. Estatística Descritiva	9
3.2. Análise de Inferência Estatística	19
3.2.1. Evento Cardíaco Adverso: Morte	19
3.2.2. Evento Cardíaco Adverso: IC	28
4. Discussão de Resultados	36
4.1. Contexto Epidemiológico	36
4.2. Papel da Resposta Inflamatória Inicial na Morte e na IC, no Período de Follow-up	38
4.3. Limitações do Estudo	40
5. Conclusão	41
6. Bibliografia	42
7. Anexos	45

Lista de Figuras

Figura 1. Histograma: Idade	10
Figura 2. Diagrama tipo caixa: Idade	10
Figura 3. Histograma: IMC	10
Figura 4. Diagrama tipo caixa: IMC	10
Figura 5. Gráfico de frequências: Tabagismo	10
Figura 6. Gráfico de frequências: Terapêutica Farmacológica Prévia	12
Figura 7. Gráfico de frequências: Terapia anti-trombótica	13
Figura 8. Histograma: Leucócitos admissão	14
Figura 9. Diagrama tipo caixa: Leucócitos admissão	14
Figura 10. Histograma: PCR admissão	14
Figura 11. Diagrama tipo caixa: PCR admissão	14
Figura 12. Histograma: Pró-BNP máximo	15
Figura13. Diagrama tipo caixa: Pró-BNP máximo	15
Figura 14. Histograma: Troponina T máxima	15
Figura 15. Diagrama tipo caixa: Troponina T máxima	15
Figura 16. Histograma: CK máxima	15
Figura 17. Diagrama tipo caixa: CK máxima	15
Figura 18. Gráfico de frequências: Eventos cardíacos adversos após <i>STEMI</i> , durante internamento	16
Figura 19. Gráfico de frequências: Classe Killip máxima	17
Figura 20. Histograma: Tempo Sintomas-ICP	18
Figura 21. Diagrama tipo caixa: Tempo Sintomas-ICP	18

Figura 22. Gráfico de médias: Relações da Idade e IMC com a Morte	20
Figura 23. Gráfico de frequências: Relação entre o Sexo e a Morte	21
Figura 24. Gráfico de médias: Relações dos Parâmetros Analíticos com a Morte	24
Figura 25. Gráfico de médias: Relação entre a Classe Killip máxima e a Morte	24
Figura 26. Gráfico de médias: Relação do Tempo Sintomas - ICP com a Morte	25
Figura 27. Gráfico de médias: Relações da Idade e IMC com a IC	28
Figura 28. Gráfico de frequências: Relação entre o Sexo e a IC	29
Figura 29. Gráfico de médias: Relações dos Parâmetros Analíticos com a IC	32
Figura 30. Gráfico de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a IC	32
Figura 31. Gráfico de médias: Relação entre Tempo Sintomas - ICP e a IC	33

Lista de Tabelas

Tabela 1. Tabela de frequências: Sexo	9
Tabela 2. Tabela de Estatísticas: Idade e IMC	9
Tabela 3. Tabela de frequências: Antecedentes Pessoais Patológicos	11
Tabela 4. Tabela de frequências: Terapêutica Farmacológica Prévia	12
Tabela 5. Tabela de estatísticas: Parâmetros Analíticos	14
Tabela 6. Tabela de frequências: Eventos cardíacos adversos após <i>STEMI</i> , durante internamento	16
Tabela 7. Tabela de frequências: Classe Killip máxima	17
Tabela 8. Tabela de estatísticas: Tempo Sintomas-ICP	17
Tabela 9. Tabela de frequências: Eventos Cardíacos Adversos após <i>STEMI</i> , no período de <i>follow-up</i>	19
Tabela 10. Estatística descritiva e Testes t (t) e de Mann-Whitney (U): Relações da Idade e IMC com a Morte	20
Tabela 11. Tabela de frequências: Relação entre o Sexo e a Morte	20
Tabela 12. Tabela de frequências: Relação entre os Antecedentes Pessoais e a Morte	22
Tabela 13. Estatística descritiva e Testes de Mann-Whitney (U): Relações dos Parâmetros Analíticos com a Morte	23
Tabela 14. Tabela de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a Morte	24
Tabela 15. Estatística descritiva e Teste de Mann-Whitney (U): Relação entre Tempo Sintomas - ICP com a Morte	25
Tabela 16. <i>Odds Ratio</i> e intervalo de confiança a 95%, com valores de prova para o risco de Morte	26
Tabela 17. Estatística descritiva e Testes t: Relações da Idade e IMC com a IC	28
Tabela 18. Tabela de frequências: Relação entre o Sexo e a IC	29

Tabela 19. Tabela de frequências: Relação entre os Antecedentes Pessoais e a IC	30
Tabela 20. Estatística descritiva e Testes t: Relações dos Parâmetros Analíticos com a IC	31
Tabela 21. Tabela de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a IC	32
Tabela 22. Estatística descritiva e Testes t: Relações de Classe Killip e Tempo Sintomas - ICP com a IC	33
Tabela 23. Tabela: <i>Odds Ratio</i> e intervalo de confiança a 95%, com valores de prova para o risco de IC	34

Lista de Abreviaturas

SCA	Síndrome Coronária Aguda
STEMI	<i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>
PCR	Proteína C-Reativa
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IC	Insuficiência Cardíaca
CHTMAD	Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro
HTA	Hipertensão Arterial
Tempo Sintomas-ICP	Tempo decorrido entre início dos sintomas e realização de ICP
Pró-BNP	Pró Péptido Natriurético tipo B
DM	Diabetes Mellitus
CK	Creatina quinase
O ₂	Oxigénio
ECG	Eletrocardiograma
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
BCRE	Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo
<i>NSTEMI</i>	<i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
BCRD	Bloqueio Completo do Ramo Direito
AAS	Ácido Acetilsalicílico
BAV	Bloqueio Auriculoventricular
IMC	Índice de Massa Corporal
AVC	Acidente Vascular Cerebral

AIT	Acidente Isquémico Transitório
DRC	Doença Renal Crónica
DAP	Doença Arterial Periférica
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
ARA	Antagonista do Recetor de Angiotensina
TV	Taquicardia Ventricular
FV	Fibrilhação Ventricular
DAC	Doença Arterial Coronária

Introdução

Atualmente, de entre todas as causas de morte, as doenças cardiovasculares, particularmente a cardiopatia isquémica, são as que apresentam maior impacto na taxa de mortalidade mundial. Na Europa a taxa de mortalidade relativa à cardiopatia isquémica tem vindo a diminuir nos últimos anos. Ainda assim, permanece demasiado alta, representando cerca de 20% da mortalidade por todas as causas¹.

A isquemia cardíaca resulta de um suprimento inadequado de oxigénio (O_2) para o miocárdio, que pode ser devido a uma menor oferta de O_2 ao músculo cardíaco ou a um aumento da necessidade que este tem de O_2 . Este desequilíbrio contribui para o progressivo desenvolvimento de isquemia que, se não for corrigido, conduz à morte de células miocárdicas, isto é, ao enfarte do miocárdio. Dependendo do mecanismo etiológico associado ao desenvolvimento do enfarte, este pode ser classificado desde enfarte miocárdio do tipo 1 até enfarte miocárdio do tipo 5. O enfarte miocárdio do tipo 1 deve-se à rutura, ulceração, fissuração ou erosão da placa aterosclerótica que origina a formação de um trombo intraluminal, que impede o fluxo sanguíneo coronário. Este é o tipo de enfarte mais frequente e é potenciado por fatores de risco modificáveis ligados ao estilo de vida, como tabagismo, HTA, DM, dislipidemia, excesso de peso/obesidade e sedentarismo. O enfarte miocárdio tipo 2 traduz outras condições que não a doença arterial coronária, como disfunção endotelial coronária, espasmo arterial coronário, embolia coronária, anemia, hipotensão, entre outras. No enfarte miocárdio tipo 3 ocorre morte de causa cardíaca precedida de sintomas que sugerem isquemia do miocárdio antes de serem obtidas amostras de sangue ou antes da elevação dos biomarcadores cardíacos. O enfarte miocárdio tipo 4a está associado a intervenção coronária percutânea (ICP). O enfarte miocárdio tipo 4b deve-se a trombose do stent. Por fim, o enfarte miocárdio tipo 5 está relacionado com cirurgia de bypass coronário^{1,2,3,4,5}.

Num contexto clínico consistente com isquemia aguda do miocárdio tipicamente figuram sinais e sintomas como dor torácica retroesternal, com ou sem irradiação, que geralmente surge em repouso, com maior intensidade e duração relativamente à angina estável e que pode ser acompanhada de náuseas, vômitos, sudorese, palidez, alterações na frequência cardíaca e tensão arterial, dispneia súbita ou alterações do estado de consciência. Mediante a presença deste quadro clínico é recomendada a realização de um eletrocardiograma (ECG) de 12-derivações (ou mais, de acordo com a necessidade) num período máximo de dez minutos após o primeiro contacto médico, a monitorização eletrocardiográfica precoce e a recolha de amostras de sangue para avaliar os marcadores séricos, sem que isso atrase o início da terapia de reperfusão^{1,3,5}. Neste contexto clínico, o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio (EAM) é feito na presença de um dos seguintes critérios:

- Detecção de subida e/ou descida dos valores do biomarcador cardíaco (preferencialmente troponina cardíaca) com, pelo menos, um valor acima do percentil 99 do limite superior de referência e, pelo menos, com um dos seguintes achados: sintomas de isquemia; novas alterações significativas do segmento ST/onda T ou bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) *de novo*; aparecimento de ondas Q patológicas no ECG; evidência imagiológica de perda *de novo* de miocárdio viável ou alterações da motilidade segmentar de novo; identificação de um trombo intracoronário por angiografia ou autópsia.
- Morte de causa cardíaca com sintomas que sugerem isquemia do miocárdio e alterações isquémicas presumivelmente novas no ECG, ou BCRE *de novo*, mas em que a morte ocorre antes de terem sido obtidos os biomarcadores cardíacos, ou antes destes terem aumentado.
- EAM relacionado com uma ICP é arbitrariamente definido pela elevação dos valores da troponina cardíaca em doentes com valores basais normais (5 vezes superior ao percentil 99 do limite superior de referência) ou por uma subida desses valores superior a 20% se os valores basais forem elevados e estiverem estáveis ou a diminuir. Além disso é necessária a presença de: sintomas que indiquem isquemia do miocárdio; novas alterações de isquemia no ECG; resultados angiográficos consistentes com uma complicação do procedimento; evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou anomalia da motilidade segmentar.
- Trombose do stent associada a EAM detetada por meio de angiografia coronária ou autópsia com subida/descida dos valores dos biomarcadores cardíacos com, pelo menos, um valor acima do percentil 99 do limite superior de referência.
- EAM relacionado com cirurgia de bypass coronário é arbitrariamente definido pela elevação dos valores dos biomarcadores cardíacos em doentes com valores basais normais (10 vezes superior ao percentil 99 do limite superior de referência), associado às seguintes alterações: ondas Q patológicas de novo ou novo BCRE de novo; ou documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto ou de artéria coronária nativa; ou evidência imagiológica de nova perda de miocárdio viável ou nova anomalia da motilidade segmentar^{2,5}.

Baseado nos resultados do ECG, o EAM pode-se apresentar com elevação do segmento ST sendo designado *STEMI* ou, no caso de não existir elevação do segmento ST e mediante os níveis dos biomarcadores cardíacos pode-se designar: enfarte agudo miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (*Non ST-Elevation Myocardial Infarction / NSTEMI*) se os biomarcadores cardíacos estão elevados, ou angina instável se os biomarcadores cardíacos não estão aumentados. Importa referir que no caso de *STEMI*, os níveis dos biomarcadores cardíacos, quer os mais específicos como as troponinas T e I, quer os menos específicos como CK, também são importantes porque podem estar diretamente relacionados com a extensão do enfarte ^{1,5}.

Além do contexto clínico, os critérios eletrocardiográficos necessários para o diagnóstico de *STEMI* consistem na elevação do segmento ST em 2 derivações contíguas, com os seguintes parâmetros: ≥ 1 mm em todas as derivações, exceto nas derivações V_2 - V_3 onde a elevação deve ser ≥ 2 mm nos homens com idade igual ou superior a 40 anos; ou $\geq 2,5$ mm em homens com menos de 40 anos; ou $\geq 1,5$ mm nas mulheres^{1,2}.

Em doentes com EAM inferior é recomendado registrar as derivações pré-cordiais direitas, V_3R e V_4R , para identificar a elevação do segmento ST. Enquanto nos doentes com EAM posterior, verifica-se depressão do segmento ST nas derivações V_1 - V_3 com onda T positiva, podendo encontrar-se em alguns doentes elevação concomitante do segmento $ST \geq 0,5$ mm nas derivações V_7 - V_9 ¹.

Além disso, importa salientar outras alterações eletrocardiográficas atípicas que podem estar presentes em doentes com sintomas de isquemia miocárdica, tais como:

- ➔ Bloqueio completo de ramo: para melhorar a precisão do diagnóstico de *STEMI* em doentes com BCRE utilizam-se os seguintes critérios: elevação do segmento $ST \geq 1$ mm concordante nas derivações com complexo QRS positivo; depressão do segmento $ST \geq 1$ mm concordante nas derivações V_1 - V_3 ; elevação do segmento $ST \geq 5$ mm discordante nas derivações com complexo QRS negativo. A presença de bloqueio completo de ramo direito (BCRD) pode confundir o diagnóstico de *STEMI*. Por isso, a presença de BCRE ou de BCRD num doente com queixas sugestivas de SCA pode estar entre as indicações para ICP primária.
- ➔ Ritmo de *pacings* ventricular: durante o *pacings* do ventrículo direito, o ECG mostra BCRE, por isso devem-se aplicar os critérios referidos no parágrafo anterior para o diagnóstico de EAM durante o *pacings*.
- ➔ EAM isolado da parede posterior: depressão do segmento $ST \geq 0,5$ mm nas derivações V_1 - V_3 e elevação do segmento $ST \geq 0,5$ mm nas derivações V_7 - V_9 da parede torácica posterior;
- ➔ Isquemia devido a doença crítica/obstrução da artéria coronária esquerda ou doença multivaso: depressão do segmento $ST \geq 1$ mm em oito ou mais derivações superficiais com elevação do segmento ST em aVR e/ou V_1 sugestiva de doença crítica/obstrução da artéria coronária esquerda ou isquemia de três vasos severa¹.

Em termos epidemiológicos, o *STEMI* representa cerca de 29 a 47% das síndromes coronárias agudas (SCA)⁶. É mais frequente em homens do que em mulheres, sendo a sua prevalência maior nos indivíduos que apresentam fatores de risco cardiovascular, como HTA, dislipidemia, DM, excesso de peso/obesidade, tabagismo, angina instável, ou em doentes com abuso de drogas como a cocaína^{1,5,7}. Ainda assim, a sua incidência, ao contrário do que sucede com *NSTEMI*, tem vindo a diminuir¹. Do mesmo modo, tem-se verificado nos últimos anos uma diminuição na taxa de mortalidade, possivelmente como consequência do melhor uso das

terapias de reperfusão, nomeadamente da ICP, da terapia anti-trombótica e da prevenção secundária^{1,8,9}.

De acordo com vários dados da literatura, sabe-se que a lesão miocárdica isquémica induz uma resposta inflamatória intensa, logo é de esperar uma elevação dos marcadores inflamatórios, nomeadamente da contagem de leucócitos e da PCR nos indivíduos que se apresentam com *STEMI*^{10,11,12,13,14,15}. Outros marcadores de resposta inflamatória, como citocinas, quimiocinas ou outros reagentes de fase aguda não apresentam uma correlação comprovada e, por isso, a sua pesquisa não está, presentemente, recomendada⁶. A extensão do enfarte é influenciada por fatores como, por exemplo, a localização da oclusão arterial, o tempo de restauração da perfusão coronária e a necessidade miocárdica de oxigénio. Desta forma, pode-se equacionar se estes fatores estão correlacionados com a elevação dos níveis de marcadores inflamatórios e se existe uma relação proporcional entre a extensão do enfarte e a intensidade da resposta inflamatória, tal como é possível encontrar em alguns dados da literatura^{5,16}.

Essa resposta inflamatória, provocada pelo EAM, entre outros fatores, condiciona o desenvolvimento de alterações estruturais no coração, através de um processo de *remodeling* ventricular que é caracterizado por dilatação do ventrículo, adelgaçamento da parede ventricular e alongamento dos cardiomiócitos^{5,10,12}. Isto produz alterações na forma, tamanho e espessura do ventrículo, que posteriormente conduzem ao desenvolvimento de disfunção ventricular com evolução progressiva para IC. Aliás, o processo de *remodeling* ventricular é um dos substratos para o desenvolvimento de IC¹⁰. Assim, desenvolveu-se uma classificação de Killip que é utilizada para avaliar, tendo por base a clínica, o grau de IC nos doentes que foram admitidos por EAM. Esta classificação é descrita da seguinte forma: classe I- nenhum sinal de congestão venosa ou pulmonar; classe II- sinais de insuficiência cardíaca moderada como taquipneia ou fervores nas bases pulmonares; classe III- insuficiência cardíaca grave com edema agudo do pulmão; classe IV- choque com pressão sistólica ≤ 90 mmHg, associado a oligúria, vasoconstricção e cianose periférica. Quanto maior a classe de Killip, pior é o prognóstico associado⁵. Dado que o processo inflamatório, entre outros fatores, pode influenciar o *remodeling* ventricular, será de esperar que exista alguma relação entre os parâmetros inflamatórios e o prognóstico a curto/longo prazo nos doentes que sofreram um evento cardíaco isquémico.

A abordagem terapêutica aos doentes com suspeita de SCA consiste no alívio da sintomatologia através da administração de: nitroglicerina, que além de diminuir o trabalho cardíaco, permite a dilatação das artérias coronárias e reduz a dor; O₂, que permite aumentar o nível de saturação de O₂, mas apenas deve ser administrado quando a saturação de O₂ < 90% ou P_aO₂ < 60 mmHg; morfina, que reduz a dor, mas também reduz o débito cardíaco e a pressão arterial; e ácido acetilsalicílico (AAS) que atua como anti-agregante plaquetar. Nos doentes ansiosos pode haver benefício na administração de uma benzodiazepina^{1,5}.

Como supracitado, é de extrema importância a realização de um ECG num período máximo de 10 minutos após primeiro contacto médico, por forma a realizar o diagnóstico o mais precocemente possível¹.

Quando é feito o diagnóstico de *STEMI* é imperativo iniciar tratamento de reperfusão, com recurso à ICP primária ou à fibrinólise, uma vez que são as medidas terapêuticas mais efetivas na redução da lesão miocárdica.

A ICP primária, que consiste habitualmente na angioplastia com balão mais colocação de *stent*, é o tratamento *gold-standard* nos doentes com sintomas de isquemia e que apresentam elevação persistente do segmento ST, devendo ser realizada num período de tempo ideal máximo de 120 minutos^{1,5,8,9,17,18}. No caso de se tratar de um hospital com laboratório de hemodinâmica, o procedimento deve ser realizado num período de tempo idealmente inferior a 60 minutos¹. Recomenda-se a administração de terapêutica antiplaquetária (AAS associado a um inibidor do recetor P2Y₁₂ ou clopidogrel) e anti-trombótica (anticoagulante) durante o procedimento. Se o hospital não tiver possibilidade de realizar ICP primária, pode-se averiguar a possibilidade de enviar o doente para um hospital com laboratório de hemodinâmica disponível, idealmente com um tempo até à reperfusão inferior a 120 minutos¹.

A terapia fibrinolítica pode ser utilizada como tratamento que visa à reperfusão, em alternativa à ICP primária, quando os sintomas de *STEMI* se iniciaram há menos de 12 horas em doentes que não apresentem contraindicações, nomeadamente absolutas. Está indicada, quando a ICP primária não pode ser realizada em tempo útil. São utilizados agentes específicos para fibrina como tenecteplase, alteplase ou reteplase, juntamente com AAS e clopidogrel. Deve ainda ser realizada anticoagulação com enoxaparina, até à revascularização ou durante a estadia hospitalar até 8 dias. A fibrinólise deve iniciar-se o mais precocemente possível após o diagnóstico de *STEMI*, idealmente num período até 10 minutos. Se for bem-sucedida, o doente deverá ser submetido a angiografia coronária num período entre 2 e 24 horas após fibrinólise. Se não for bem-sucedida é necessária ICP de resgate¹.

Como medidas farmacológicas direcionadas para a prevenção secundária, está preconizado a dupla terapêutica anti-plaquetar com AAS associado a um inibidor do recetor P2Y₁₂ ou clopidogrel durante 12 meses (podendo haver exceções, dependendo dos doentes e de outra terapêutica concomitante). Após esse período, recomenda-se a manutenção da AAS em baixa-dose por tempo indefinido¹.

Além disso, importa referir algumas alterações necessárias no estilo de vida do indivíduo, após o evento cardíaco, que incluem cessação tabágica, controlo rigoroso da pressão arterial e de outros fatores de risco cardiovascular, aconselhamento dietético, controlo do peso e promoção do exercício físico adequado.

O prognóstico dos doentes com STEMI está dependente de fatores como o tamanho do enfarte, o sucesso da terapia de reperfusão e a presença de preditores clínicos de alto risco, dos quais se salientam idade avançada, classe Killip >1, EAM prévio e história de IC. De salientar que a IC pós-EAM continua a ser o principal elemento preditor de mortalidade. As principais complicações associadas ao STEMI, que conferem naturalmente um pior prognóstico, são IC, bloqueios auriculoventriculares (BAV), choque cardiogénico e arritmias^{1,5,14}.

Este estudo tem como objetivo não só estudar o contexto epidemiológico associado ao desenvolvimento de STEMI, mas também, e como objetivo central, avaliar se a intensidade da resposta inflamatória, traduzida pela contagem total de leucócitos e valores da PCR, se traduz num pior prognóstico, isto é, se está correlacionada com o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos graves como morte ou IC, no período de *follow-up*.

Materiais e Métodos

Estudo observacional e retrospectivo com recolha e análise de dados relativos aos doentes com o diagnóstico de *STEMI* que foram submetidos a ICP primária no CHTMAD, no período compreendido entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2016. O período de *follow-up* foi em média 17 meses, sendo que cerca de 25% dos doentes foram acompanhados por um período de tempo até 11 meses, enquanto cerca de 75% dos doentes foram acompanhados por um período de tempo até 28 meses.

Para a seleção dos doentes foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Presença de sintomas sugestivos de isquemia miocárdica, nomeadamente dor torácica retrosternal típica >30 minutos;
- Início dos sintomas <12 horas;
- Alterações eletrocardiográficas típicas, especificamente elevação do segmento ST em 2 derivações contíguas, com os seguintes parâmetros: ≥ 1 mm em todas as derivações, exceto nas derivações V_2 - V_3 onde a elevação deve ser: ≥ 2 mm nos homens com idade igual ou superior a 40 anos; ou $\geq 2,5$ mm em homens com menos de 40 anos; ou $\geq 1,5$ mm nas mulheres;
ou
Alterações eletrocardiográficas atípicas, tais como: bloqueio completo de ramo, ritmo de *pacings* ventricular, EAM isolado da parede posterior (depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm nas derivações V_1 - V_3 e elevação do segmento ST $\geq 0,5$ mm nas derivações V_7 - V_9 da parede torácica posterior), isquemia devido a obstrução da artéria coronária esquerda ou doença multivaso;
- Realização de ICP primária.

Apenas foi aplicado um único critério de exclusão:

- Doentes com diagnóstico de *STEMI* submetidos a ICP primária que morreram durante o internamento.

A amostra em estudo é constituída por um total de 323 doentes, em resultado da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão anteriormente referidos. Os dados relativos a esses 323 doentes que compõem o estudo foram recolhidos de acordo com o modelo do protocolo em anexo 1.

Como objetivo inicial pretende-se, através de uma análise estatística descritiva, estudar o contexto epidemiológico dessa amostra de doentes.

Posteriormente, como objetivo principal pretende-se, através de uma análise de inferência estatística, avaliar de que forma a intensidade da resposta inflamatória inicial, medida através da contagem de leucócitos e do valor da PCR em análises na admissão dos doentes,

influencia o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, nomeadamente morte e IC, no período de *follow-up*.

Adicionalmente, será também analisado o papel que outras variáveis, consideradas relevantes pela bibliografia, poderão ter no desenvolvimento desses mesmos eventos cardíacos adversos.

Os dados recolhidos foram estatisticamente analisados com recurso ao programa estatístico *IBM SPSS Statistics 23*.

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do CHTMAD, ver anexo 2.

Resultados

Estatística descritiva

As tabelas e gráficos seguintes ilustram as variáveis consideradas essenciais para contextualizar epidemiologicamente os doentes incluídos com o diagnóstico de STEMI.

Dos 323 doentes incluídos, 238 (73,7%) são do sexo masculino e 85 (26,3%) são do sexo feminino, como indica a tabela 1.

Tabela 1. Tabela de frequências: Sexo

	Frequência	Porcentagem
Masculino	238	73,7
Feminino	85	26,3
Total	323	100,0

A variável Idade, que representa a idade aquando do STEMI, apresenta um valor médio de 64,2 anos, com uma dispersão de valores de 21%, sendo o valor mínimo de 22 anos e o máximo de 100 anos. A distribuição de valores das idades verifica-se principalmente entre 50 e 80 anos.

A variável Índice de Massa Corporal (IMC) apresenta um valor médio de 27,40, com uma dispersão de valores de 17%, sendo o valor mínimo de 17,58 anos e o máximo de 57,64. A distribuição de valores do IMC verifica-se principalmente entre 20 e 32, sendo os valores superiores a 38 considerados *outliers*.

Estes dados são apresentados com maior detalhe na tabela 2 e na figura 1,2,3 e 4 a seguir indicadas.

Tabela 2. Tabela de Estatísticas: Idade e IMC

	N	Média	Desvio		Coef.	
			Padrão	Variação	Mínimo	Máximo
Idade	323	64,2	13,7	21%	22	100
IMC	323	27,40	4,57	17%	17,58	57,64

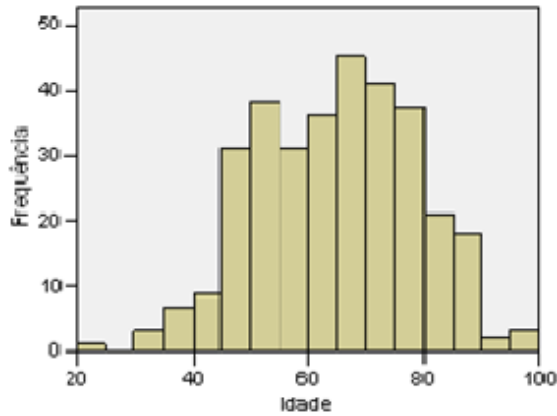


Figura 1. Histograma: Idade

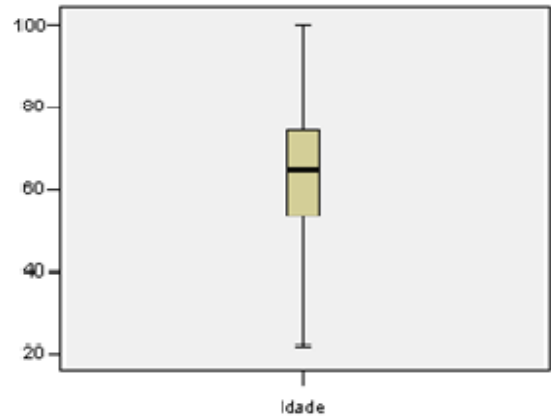


Figura 2. Diagrama tipo caixa: Idade

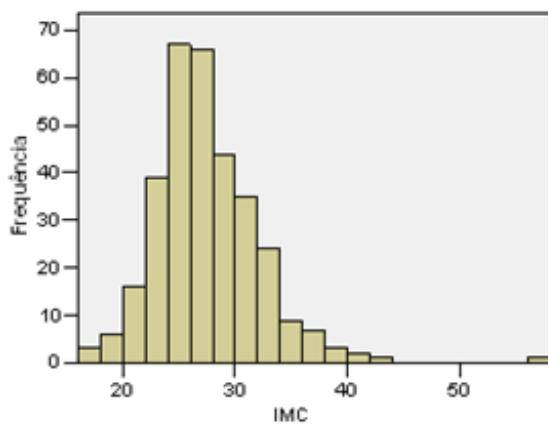


Figura 3. Histograma: IMC

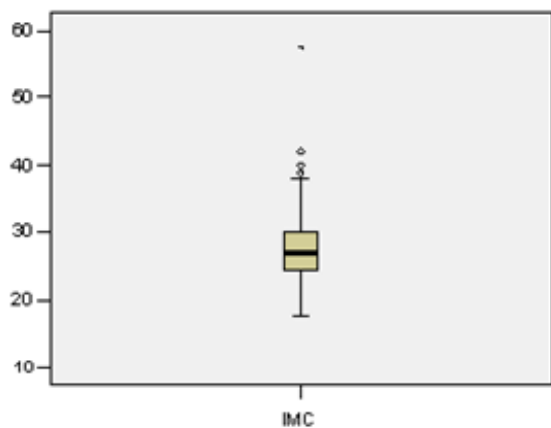


Figura 4. Diagrama tipo caixa: IMC

Na amostra, 32% são fumadores ativos, 15% são ex-fumadores e 53% são não fumadores, como ilustrado na figura 5.

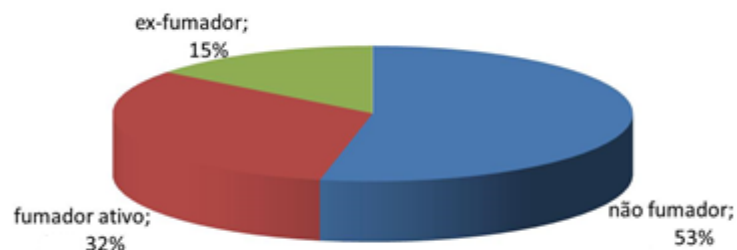


Figura 5. Gráfico de frequências: Tabagismo

Relativamente aos Antecedentes Pessoais Patológicos conhecidos, a tabela 3 evidencia que 59,4% têm HTA, 53,9% têm dislipidemia, 23,2% têm DM, 8,0% têm história de Neoplasia, 5,3%

têm história de Acidente Vascular Cerebral (AVC)/Acidente Isquémico Transitório (AIT), 4,0% têm antecedentes de *NSTEMI*, 3,4% têm antecedentes de *STEMI*, 3,1% têm IC, 3,1% têm Doença Renal Crónica (DRC), 2,2% têm Doenças Auto-Imunes, 1,9% têm Doença Arterial Periférica (DAP) e 1,9% têm antecedentes de Angor.

Tabela 3. Tabela de frequências: Antecedentes Pessoais Patológicos

	Não		Sim	
	N	%	N	%
Dislipidemia	149	46,1%	174	53,9%
HTA	131	40,6%	192	59,4%
DM	248	76,8%	75	23,2%
IC	313	96,9%	10	3,1%
DRC	313	96,9%	10	3,1%
AVC/AIT	306	94,7%	17	5,3%
Neoplasia	297	92,0%	26	8,0%
DAP	317	98,1%	6	1,9%
Doenças Auto-Imunes	316	97,8%	7	2,2%
Antecedentes de Angor	317	98,1%	6	1,9%
Antecedentes de <i>NSTEMI</i>	310	96,0%	13	4,0%
Antecedentes de <i>STEMI</i>	312	96,6%	11	3,4%

No que concerne à Terapêutica Farmacológica com a qual os doentes estão medicados, previamente à admissão, a tabela 4 e a figura 6 evidenciam que 39,0% toma inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IEAC)/ antagonista do recetor angiotensina (ARA), 34,1% toma estatina, 13,0% toma β -bloqueador, 7,1% toma hidroclorotiazida, 6,8% toma furosemida, 5,3% toma indapamida e 2,5% toma alopurinol.

Tabela 4. Tabela de frequências: Terapêutica Farmacológica Prévia

	Não toma		Toma	
	N	%	N	%
IEAC/ARA	197	61,0%	126	39,0%
B-bloqueador	281	87,0%	42	13,0%
Estatina	213	65,9%	110	34,1%
Furosemida	301	93,2%	22	6,8%
Hidroclorotiazida	300	92,9%	23	7,1%
Indapamida	306	94,7%	17	5,3%
Alopurinol	315	97,5%	8	2,5%

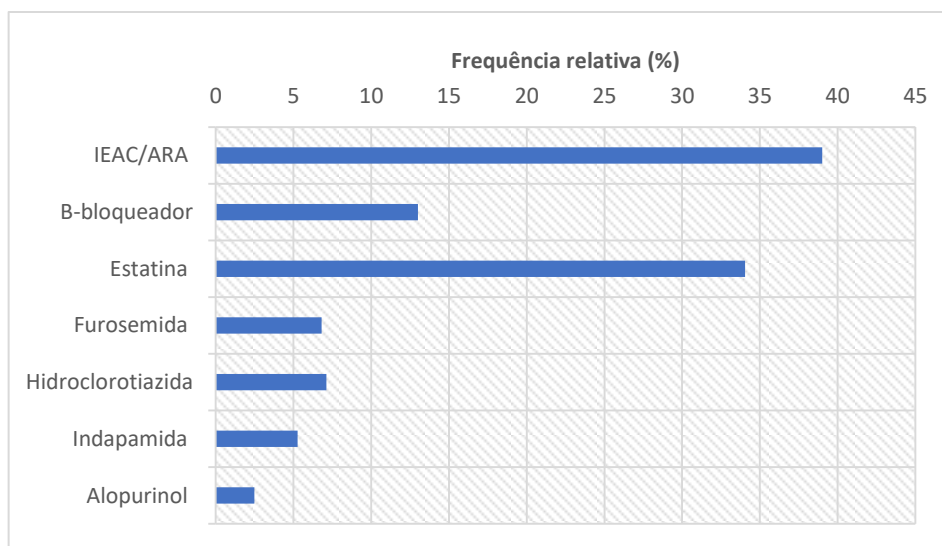


Figura 6. Gráfico de frequências: Terapêutica Farmacológica Prévia

Quanto à realização de Terapia Anti-trombótica prévia, a figura 7 mostra que 17,0% faz anti-agregação simples, 0,9% faz anti-agregação dupla, 1,5% faz hipocoagulação e 80,5% não faz qualquer terapia anti-trombótica.

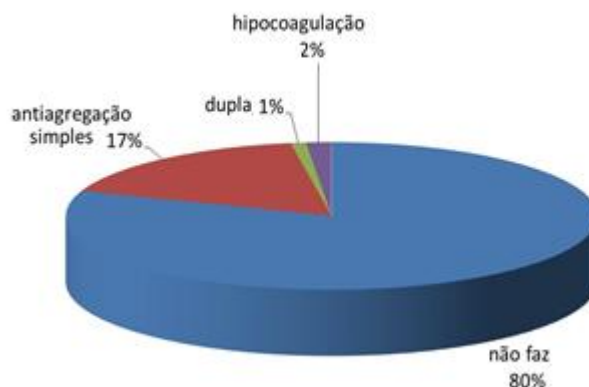


Figura 7. Gráfico de frequências: Terapia anti-trombótica

Na amostra, em relação aos Parâmetros Analíticos avaliados, a tabela 5 e as figuras 8,9,10,11,12,13,14,15,16 e 17 evidenciam que:

- Os Leucócitos na admissão apresentam um valor médio de $12,29 \times 10^9/L$, com uma dispersão de valores de 97%, sendo o valor mínimo de $3,6 \times 10^9/L$ e o máximo de $21,2 \times 10^9/L$. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre $3,6 \times 10^9/L$ e $20 \times 10^9/L$, sendo os valores superiores a $20 \times 10^9/L$ considerados *outliers*.

- A PCR na admissão apresenta um valor médio de 1,18mg/L, com uma dispersão de valores de 244%, sendo o valor mínimo de 0mg/L e o máximo de 26,8mg/L. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre 0mg/L e 3mg/L, sendo os valores superiores a 2mg/L considerados *outliers*.

- O Pró-peptido natriurético tipo B (Pró-BNP) máximo apresenta um valor médio de 3312pg/mL, com uma dispersão de valores de 153%, sendo o valor mínimo de 1,42pg/mL e o máximo de 33564pg/mL. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre 1,42pg/mL e 8000pg/mL, sendo os valores superiores a 8000pg/mL considerados *outliers*.

- A Troponina T máxima apresenta um valor médio de 5,84µg/L, com uma dispersão de valores de 59%, sendo o valor mínimo de 0,07µg/L e o máximo de 17,27µg/L. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre 0µg/L e 11µg/L.

- A CK máxima apresenta um valor médio de 2545IU/L, com uma dispersão de valores de 85%, sendo o valor mínimo de 34IU/L e o máximo de 15540IU/L. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre 34IU/L e 5000IU/L, sendo os valores superior a 6000IU/L considerados *outliers*.

Tabela 5. Tabela de estatísticas: Parâmetros Analíticos

	N	Média	Desvio Padrão	Coef.		
				Varição	Mínimo	Máximo
Leucócitos admissão ($\times 10^9/L$)	316	12,29	11,98	97%	3,6	21,2
PCR admissão (mg/L)	260	1,18	2,89	244%	0	26,7
Pró-BNP máximo ($\mu g/mL$)	270	3312	5057	153%	1,42	33564
Troponina T máxima ($\mu g/L$)	323	5,84	3,46	59%	0,07	17,27
CK máxima (IU/L)	311	2545	2163	85%	34	15540

O valor de N é inferior à dimensão da amostra devido aos valores omissos.

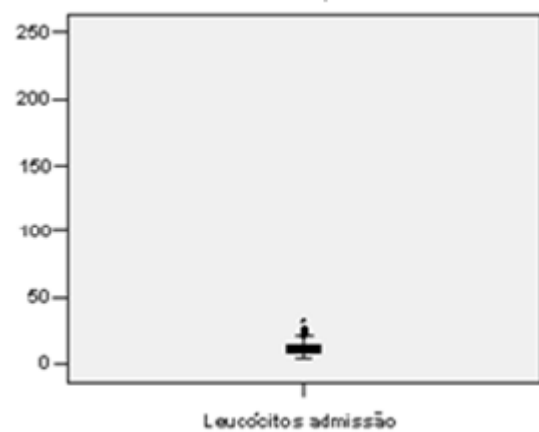
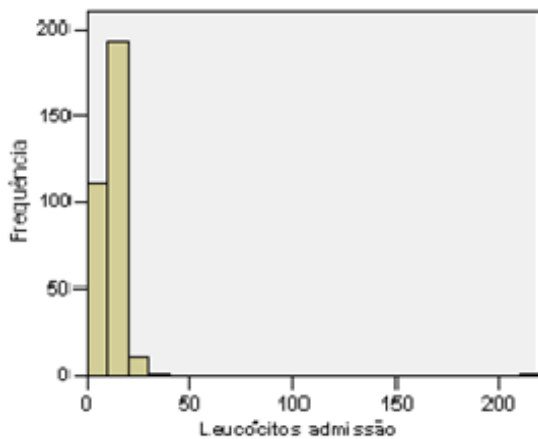


Figura 8. Histograma: Leucócitos admissão Figura 9. Diagrama tipo caixa: Leucócitos admissão

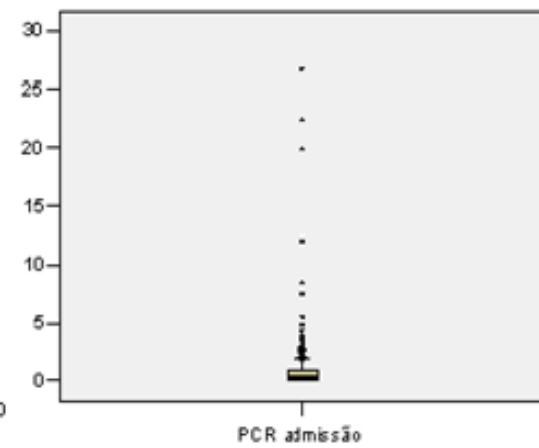
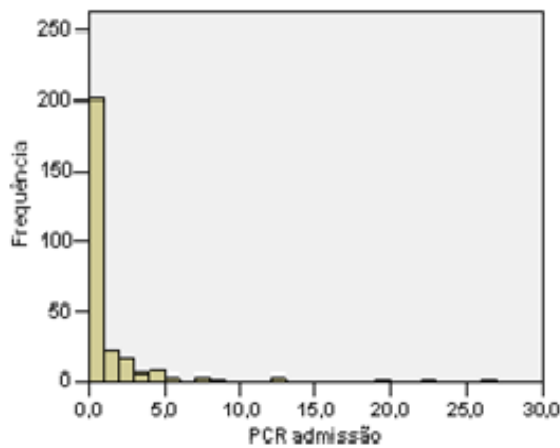


Figura 10. Histograma: PCR admissão

Figura 11. Diagrama tipo caixa: PCR admissão

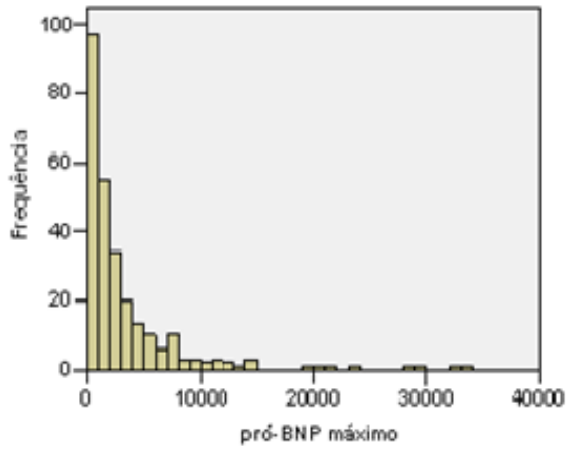


Figura 12. Histograma: Pró-BNP máximo

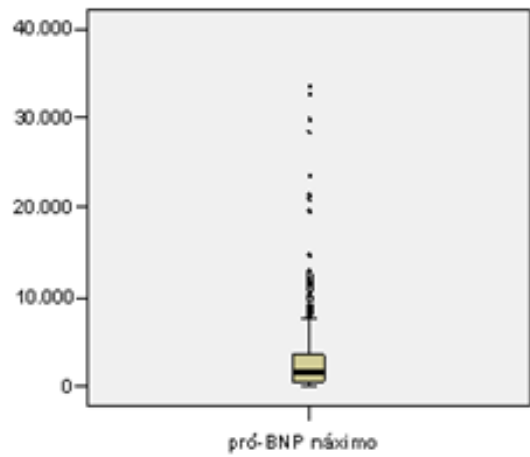


Figura 13. Diagrama tipo caixa: Pró-BNP máximo

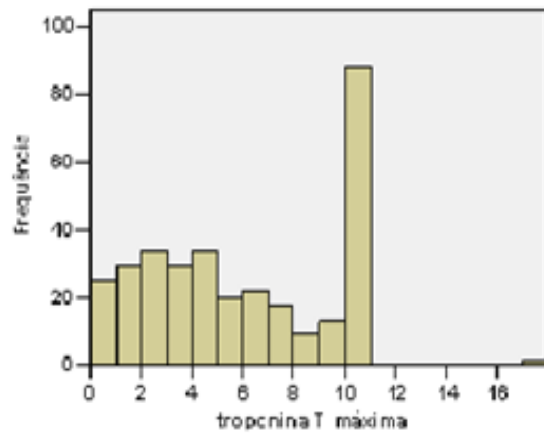


Figura 14. Histograma: Troponina T máxima

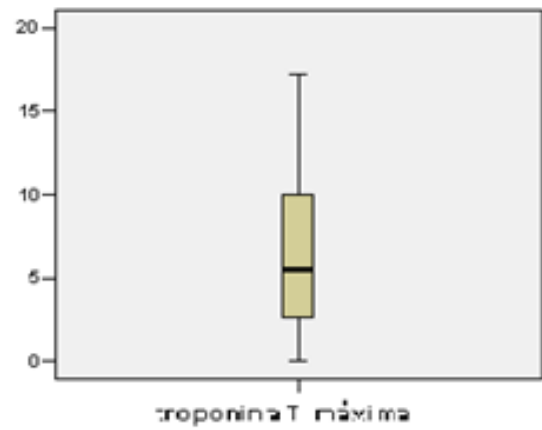


Figura 15. Diagrama tipo caixa: Troponina T máxima

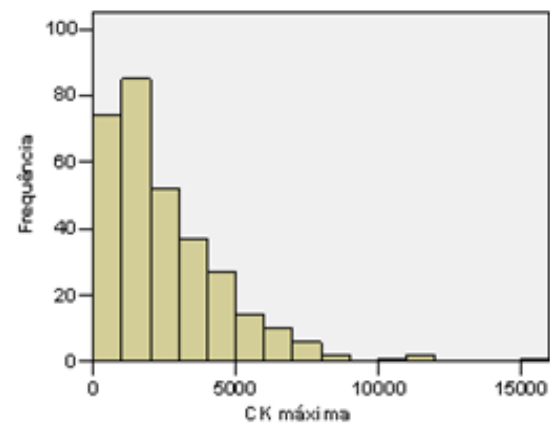


Figura 16. Histograma: CK máxima

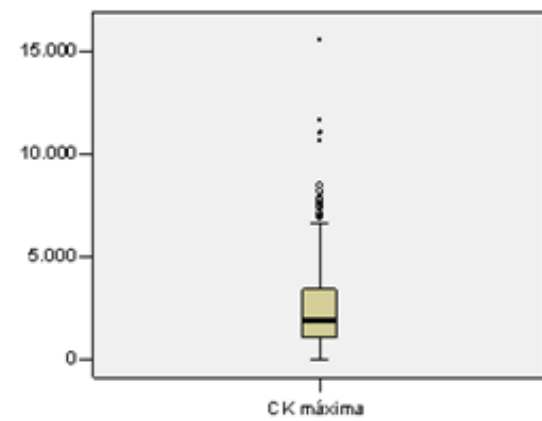


Figura 17. Diagrama tipo caixa: CK máxima

Na amostra, relativamente aos Eventos Cardíacos Adversos após *STEMI* decorridos durante o internamento, a tabela 6 e a figura 18 indicam que 8,0% apresentam Taquicardia Ventricular (TV)/ Fibrilhação Ventricular (FV), 5,9% apresentam BAV, 4,3% apresentam Re-EAM, 4,0% apresentam Pericardite pós-EAM, 3,4% apresentam Hemorragia e 1,5% apresentam AVC.

Tabela 6. Tabela de frequências: Eventos Cardíacos Adversos após *STEMI*, durante internamento

	Não		Sim	
	N	%	N	%
BAV	304	94,1%	19	5,9%
TV/FV	297	92,0%	26	8,0%
AVC	318	98,5%	5	1,5%
Hemorragia	312	96,6%	11	3,4%
Pericardite pós-EAM	310	96,0%	13	4,0%
Re-EAM	309	95,7%	14	4,3%

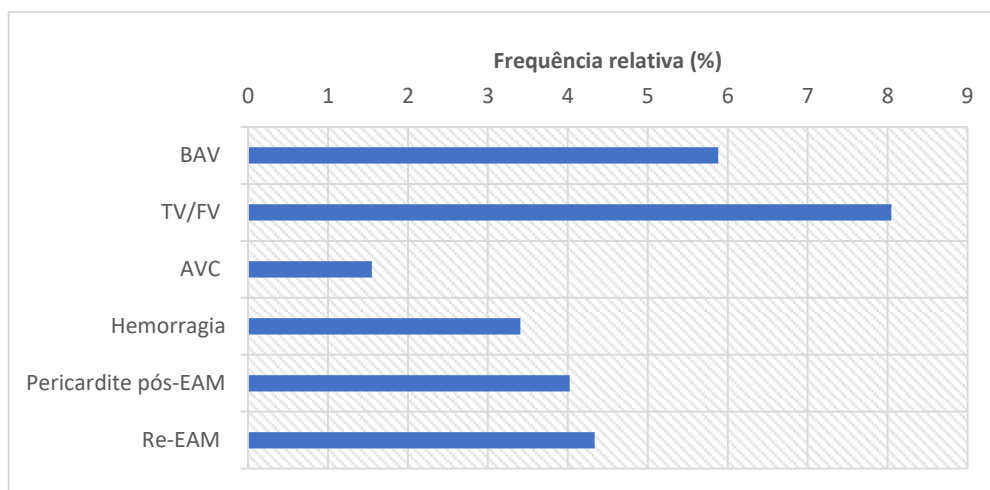


Figura 18. Gráfico de frequências: Eventos cardíacos adversos após *STEMI*, durante internamento

Na amostra, quanto à Classe Killip máxima, 65,72% estão na classe “1”, 22,33% estão na classe “2”, 4,72% estão na classe “3” e 7,23% estão na classe “4”, como ilustra a figura 19.

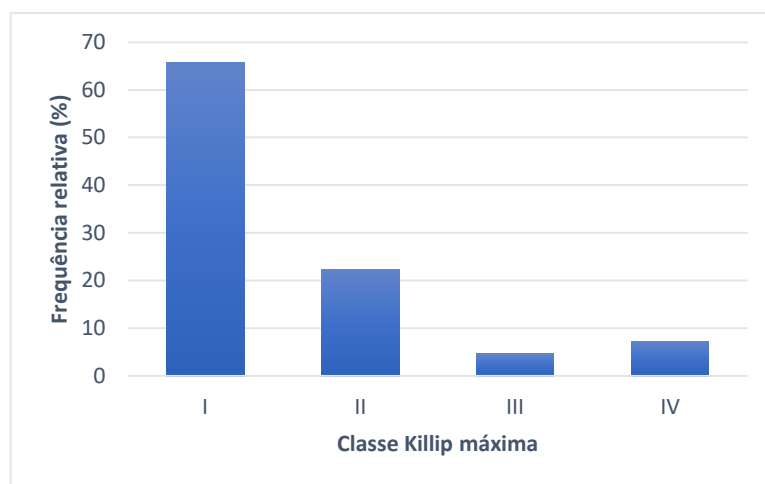


Figura 19. Gráfico de frequências: Classe Killip máxima

Esta variável foi recodificada em duas classes, de acordo com a tabela 7.

Tabela 7. Tabela de frequências: Classe Killip máxima

	Frequência	Porcentagem
Killip I	209	65,72
Killip > I	109	34,28
Total	318	100,0

Verificam-se cinco valores omissos.

Na amostra, o Tempo Sintomas - ICP (tempo entre início dos sintomas e realização de Intervenção coronária percutânea, em horas) apresenta um valor médio de 7,21 h, com uma dispersão de valores de 70%, sendo o valor mínimo de 0,5 h e o máximo de 30 h. A distribuição de valores verifica-se principalmente entre 1 e 13 h, sendo os valores superiores a 15 h considerados *outliers*, como mostra a tabela 8 e a figura 20 e 21.

Tabela 8. Tabela de estatísticas: Tempo Sintomas-ICP

	N	Média	Desvio Padrão	Coef.		
				Variação	Mínimo	Máximo
Tempo Sintomas-ICP	323	7,21	5,08	70%	0,5	30

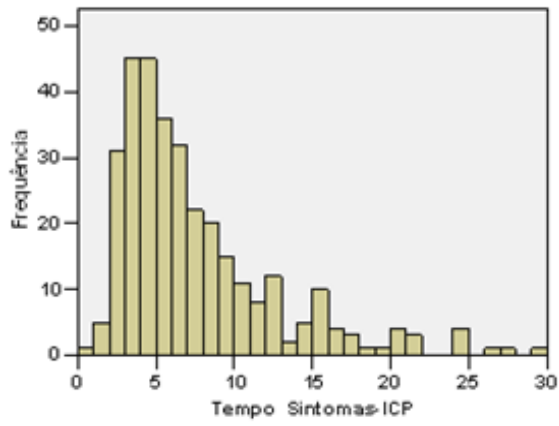


Figura 20. Histograma: Tempo Sintomas-ICP

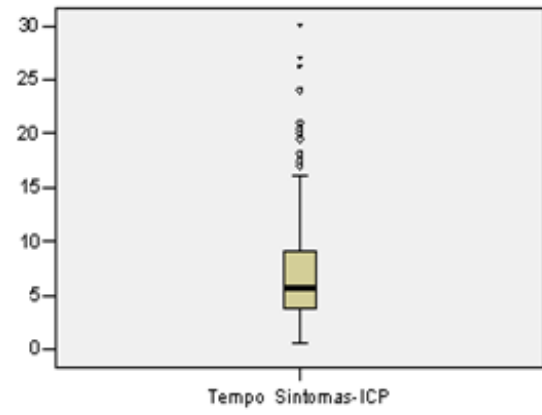


Figura 21. Diagrama tipo caixa: Tempo Sintomas-ICP

Análise de Inferência Estatística

As análises inferenciais apresentadas neste ponto permitem atingir o objetivo principal deste estudo que consiste em avaliar se existe relação entre a intensidade da resposta inflamatória inicial, representada pela contagem de leucócitos e valor de PCR na admissão, e o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, nomeadamente Morte e IC nos doentes com *STEMI* submetidos a ICP primária, durante o período médio de *follow-up* de 17 meses. Outras variáveis referidas na bibliografia foram também incluídas nesta análise para avaliar o seu papel no desenvolvimento destes mesmos eventos adversos.

Na amostra, relativamente a Eventos Cardíacos Adversos após *STEMI*, no período de *follow-up*, 13,0% dos doentes apresentam IC enquanto que em 8,0% ocorre a Morte, tal como evidencia a tabela 9.

Tabela 9. Tabela de frequências: Eventos Cardíacos Adversos após *STEMI*, no período de *follow-up*

	Não		Sim	
	N	%	N	%
Morte	297	92,0%	26	8,0%
IC	281	87,0%	42	13,0%

Evento Cardíaco Adverso Morte

→ Relação da Idade e IMC com a Morte

O pressuposto da normalidade verifica-se para a Idade, em que se utiliza o teste paramétrico *t* de *Student*, mas não se verifica para o IMC, em que se utiliza o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Como mostram a tabela 10 e a figura 22:

- O valor médio da Idade é superior para os casos em que ocorre Morte ($M=81,04$) e inferior para os casos em que não ocorre Morte ($M=62,75$), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, de acordo com o teste *t* ($t_{321}=-6,980$, $p<0,001$).

- O valor médio do IMC é superior para os casos em que não ocorre Morte ($M=27,45$) e inferior para os casos em que ocorre Morte ($M=26,80$), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste de *Mann-Whitney* ($U=3094,0$, $p=0,093$).

Tabela 10. Estatística descritiva e Testes t (t) e de *Mann-Whitney* (U): Relações da Idade e IMC com a Morte

	Morte	N	Média	Desvio padrão	Teste t	
					Mann-Whitney	P
Idade	não	297	62,75	13,07	t=-6,980	*** 0,000
	sim	26	81,04	9,03		
IMC	não	297	27,45	4,27	U=3094,0	0,093
	sim	26	26,80	7,23		

*** p < 0,001

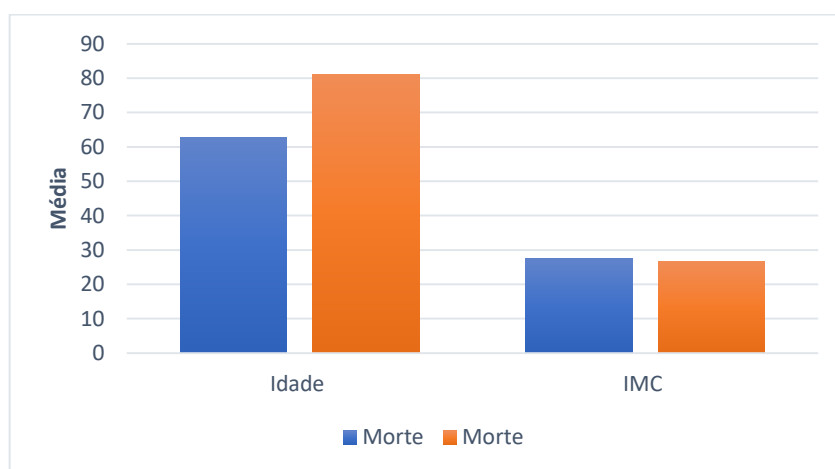


Figura 22. Gráfico de médias: Relações da Idade e IMC com a Morte

→ Relação entre Sexo e Morte

Na amostra, a ocorrência de Morte é inferior para o sexo masculino (6,7%) e superior para o sexo feminino (11,8%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=2,151$; $p=0,142$), como evidenciam a tabela 11 e a figura 23.

Tabela 11. Tabela de frequências: Relação entre o Sexo e a Morte

	Sexo	N	Morte		χ^2	P
			Não	sim		
	Masculino	N	222	16	2,151	0,142
		% no grupo	93,3%	6,7%		
	Feminino	N	75	10		
		% no grupo	88,2%	11,8%		

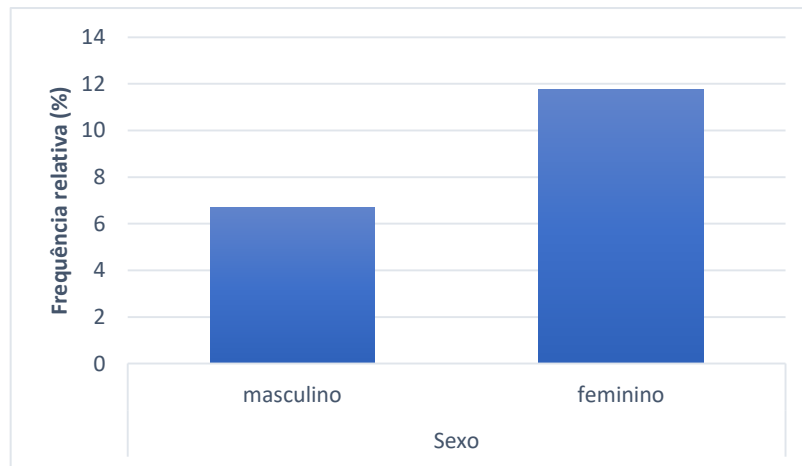


Figura 23. Gráfico de frequências: Relação entre o Sexo e a Morte

→ Relação entre Antecedentes Pessoais e Morte

Através de uma análise univariada, a tabela 12 mostra a relação que o Tabagismo e outros Antecedentes Pessoais Patológicos como HTA, DM e Dislipidemia têm com o evento adverso “Morte”:

- A ocorrência de Morte é superior para o ex-fumador (10,6%) e não fumador (10,5%) e inferior para fumador ativo (2,9%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(2)}=5,530$; $p=0,063$).

- A ocorrência de Morte é superior para quem tem HTA (9,4%) e inferior para quem não tem HTA (6,1%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=1,124$; $p=0,289$).

- A ocorrência de Morte é semelhante para quem tem DM (8,0%) e para quem não tem DM (8,1%), não existindo diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=0,000$; $p=0,986$).

- A ocorrência de Morte é superior para quem não tem Dislipidemia (12,8%) e inferior para quem tem Dislipidemia (4,0%), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=8,262$; $p=0,004$).

Tabela 12. Tabela de frequências: Relação entre os Antecedentes Pessoais e a Morte

			Morte		χ^2	P
			não	Sim		
Tabagismo	Não fumador	N	154	18	5,530	0,063
		% no grupo	89,5%	10,5%		
	Fumador ativo	N	101	3		
		% no grupo	97,1%	2,9%		
	Ex-fumador	N	42	5		
		% no grupo	89,4%	10,6%		
HTA	Não tem	N	123	8	1,124	0,289
		% no grupo	93,9%	6,1%		
	Tem	N	174	18		
		% no grupo	90,6%	9,4%		
DM	Não tem	N	228	20	0,000	0,986
		% no grupo	91,9%	8,1%		
	Tem	N	69	6		
		% no grupo	92,0%	8,0%		
Distlipidemia	Não tem	N	130	19	8,262	** 0,004
		% no grupo	87,2%	12,8%		
	Tem	N	167	7		
		% no grupo	96,0%	4,0%		

** p < 0,01

→ Relação entre Parâmetros Analíticos e Morte

O pressuposto da normalidade não se verifica para as variáveis em análise, por isso utiliza-se o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Como ilustram a tabela 13 e a figura 24:

- O valor médio do Pró-BNP máximo é superior para os casos em que ocorre Morte (M=7508,7) e inferior para os casos em que não ocorre Morte (M=2920,7), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, de acordo com o teste de *Mann-Whitney* (U=1283,0, p<0,001).

- O valor médio da Troponina T máxima é superior para os casos em que ocorre Morte (M=7,05) e inferior para os casos em que não ocorre Morte (M=5,74), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas (U=3147,5, p=0,114).

- O valor médio da CK máxima é superior para os casos em que ocorre Morte (M=2738,9) e inferior para os casos em que não ocorre Morte (M=2528,5), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas (U=3147,5, p=0,582).

- O valor médio da PCR admissão é superior para os casos em que não ocorre Morte ($M=1,21$) e inferior para os casos em que ocorre Morte ($M=0,82$), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($U=1795,5$, $p=0,365$).

- O valor médio de Leucócitos admissão é superior para os casos em que não ocorre Morte ($M=12,43$) e inferior para os casos em que ocorre Morte ($M=10,72$), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($U=3080,5$, $p=0,122$).

Tabela 13. Estatística descritiva e Testes de *Mann-Whitney* (U): Relações dos Parâmetros Analíticos com a Morte

	Morte	N	Média	Desvio padrão	U Mann-Whitney	P
Pró-BNP máximo	não	247	2920,7	4607,0	1283,0	** 0,000
	sim	23	7508,7	7431,0		
Troponina T máxima	não	297	5,74	3,40	3147,5	0,114
	sim	26	7,05	3,92		
CK máxima	não	286	2528,5	2172,6	3337,5	0,582
	sim	25	2738,9	2087,4		
PCR admissão	não	243	1,21	2,98	1795,5	0,365
	sim	17	0,82	0,75		
Leucócitos admissão	não	290	12,43	12,44	3080,5	0,122
	sim	26	10,72	4,07		

*** $p < 0,001$

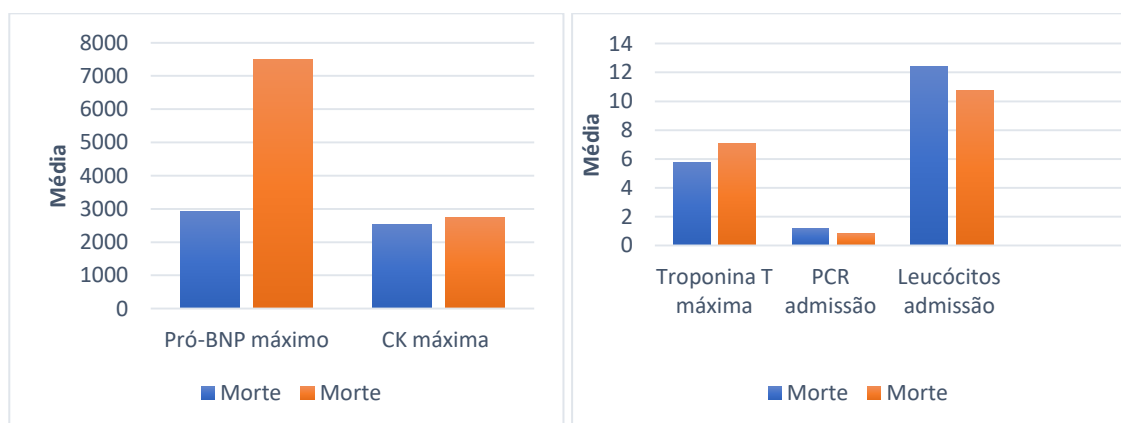


Figura 24. Gráfico de médias: Relações dos Parâmetros Analíticos com a Morte

→ Relação da Classe de Killip máxima com a Morte

A ocorrência de Morte é inferior para os doentes que apresentaram Classe Killip I durante internamento (4,31%) e superior para aqueles que apresentaram Classe Killip > I durante o internamento (14,7%), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=9,686$; $p=0,002$), como ilustram a tabela 14 e o gráfico 25.

Tabela 14. Tabela de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a Morte

			Morte		χ^2	p
			não	sim		
Classe Killip máxima	Killip I	N	200	9	9,683	** 0,002
		% no grupo	95,69%	4,31%		
	Killip > I	N	93	16		
		% no grupo	85,3%	14,7%		

** p < 0,01

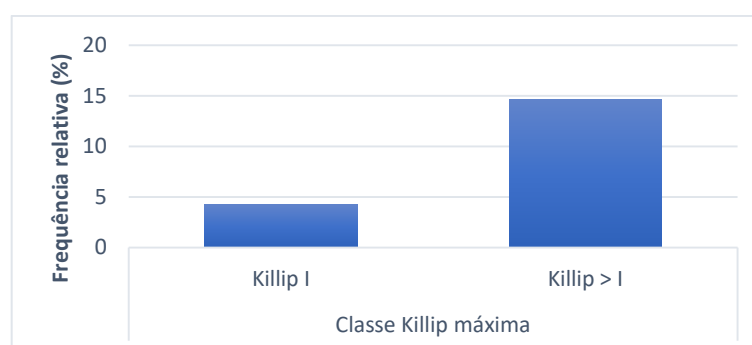


Figura 25. Gráfico de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a Morte

→ Relação do Tempo Sintomas-ICP com a Morte

O pressuposto da normalidade não se verifica para a variável Tempo Sintomas - ICP, utilizando-se, por isso, o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

Na amostra o valor médio do Tempo Sintomas - ICP é superior para os casos em que ocorre Morte ($M=8,56$) e inferior para os casos em que não ocorre Morte ($M=7,10$), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($U=3210,0$, $p=0,154$), tal como evidenciam a tabela 15 e a figura 26.

Tabela 15. Estatística descritiva e Teste de *Mann-Whitney* (U): Relação entre Tempo Sintomas - ICP com a Morte

	Morte	N	Média	Desvio padrão	U	
					Mann-Whitney	p
Tempo Sintomas - ICP	não	297	7,10	5,03	3210,0	0,154
	sim	26	8,56	5,49		



Figura 26. Gráfico de médias: Relação de Tempo Sintomas - ICP com a Morte

Análise Global Não Ajustada e Ajustada

Utiliza-se o modelo de regressão logística para determinar as *Odds Ratio* não ajustadas e ajustadas. As *Odds Ratio* não ajustadas são obtidas a partir do desenvolvimento do modelo com apenas cada uma das variáveis independentes, sendo portanto construído um modelo para cada variável independente; as *Odds Ratio* ajustadas são obtidas a partir do desenvolvimento do modelo multivariado com todas as variáveis independentes, sendo portanto construído um modelo multivariado com todas as variáveis independentes simultaneamente, que nos permite integrar nas conclusões também as interações entre variáveis.

Tabela 16. *Odds Ratio* e intervalo de confiança a 95%, com valores de prova para o risco de Morte

	OR não ajustadas (95% CI)	p	OR ajustadas (95% CI)	p
Idade	1,150 (1,094, 1,209)	*** 0,000	1,182 (1,056, 1,322)	** 0,004
Sexo Feminino	1,850 (0,805, 4,253)	0,147	1,211 (0,214, 6,871)	0,829
IMC	0,966 (0,879, 1,062)	0,480	1,296 (0,932, 1,801)	0,123
Tabagismo				0,109
fumador ativo	0,254 (0,073, 0,885)	* 0,031	0,000, (0,000, n.d.)	0,997
ex-fumador	1,019 (0,357, 2,904)	0,973	10,285, (1,174, 90,122)	* 0,035
HTA	1,591 (0,670, 3,775)	0,293	0,220 (0,017, 2,792)	0,243
DM	0,991 (0,383, 2,566)	0,986	0,124 (0,007, 2,156)	0,152
Dislipidemia	0,287 (0,117, 0,703)	** 0,006	0,507 (0,088, 2,935)	0,449
Pró-BNP máximo	1,0001 (1,00005, 1,00016)	*** 0,000	1,00018 (0,99999, 1,00037)	0,059
Troponina T máxima	1,119 (0,992, 1,261)	0,067	0,977 (0,688, 1,386)	0,895
CK máxima	1,00004 (0,99987, 1,00022)	0,641	0,99979 (0,99901, 1,00058)	0,601
PCR admissão	0,925 (0,693, 1,236)	0,599	0,606 (0,272, 1,351)	0,221
Leucócitos Admissão	0,932 (0,834, 1,042)	0,216	1,007 (0,940, 1,078)	0,852
Classe Killip >I	3,492 (1,527, 7,988)	** 0,003	0,631 (0,069, 5,771)	0,683
Tempo Sintomas - ICP	1,050 (0,981, 1,123)	0,162	1,065 (0,897, 1,264)	0,473

*** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05

Se o valor de prova for inferior a 5% (0.05), então a variável independente associada é significativa para o modelo.

Para o modelo não ajustado, com as *Odds Ratio* calculadas para cada variável independente separadamente, a tabela 16 mostra que:

- As Variáveis Significantes para a explicação da variável dependente Morte indicam que:

- A probabilidade de ocorrência de Morte aumenta por um fator de 1,150 com um intervalo de confiança a 95% de [1,049, 1,209], por um aumento de um ano na Idade ($p < 0,001$).
- A probabilidade de ocorrência de Morte diminui por um fator de 0,254 com um intervalo de confiança a 95% de [0,073, 0,885], para o Fumador ativo em comparação com o Não fumador ($p = 0,031$).
- A probabilidade de ocorrência de Morte diminui por um fator de 0,287 com um intervalo de confiança a 95% de [0,117, 0,703], para quem apresenta Dislipidemia como antecedente pessoal conhecido ($p = 0,006$).
- A probabilidade de ocorrência de Morte aumenta por um fator de 1,0001 com um intervalo de confiança a 95% de [1,00005, 1,00016], por um aumento de uma unidade no valor de Pró-BNP máximo ($p < 0,001$).
- A probabilidade de ocorrência de Morte aumenta por um fator de 3,492 com um intervalo de confiança a 95% de [1,527, 7,988], para quem tem Classe Killip $> I$ em comparação com quem tem Classe Killip I ($p = 0,003$).

- As Variáveis Não Significantes: as restantes variáveis independentes Sexo, IMC, HTA, DM, Troponina T máxima, CK máxima, PCR admissão, Leucócitos admissão e Tempo Sintomas - ICP, não estão relacionadas, de forma estatisticamente significativa, com a variável dependente Morte.

Para o modelo ajustado, com as *Odds Ratio* calculadas para todas as variáveis independentes simultaneamente, a tabela 16 mostra que:

- As Variáveis Significantes para a explicação da variável dependente Morte indicam que:

- A probabilidade de ocorrência de Morte aumenta por um fator de 1,182 com um intervalo de confiança a 95% de [1,056, 1,322], por um aumento de um ano na idade ($p = 0,004$).
- A probabilidade de ocorrência de Morte aumenta por um fator de 10,285 com um intervalo de confiança a 95% de [1,174, 90,122], para o ex-fumador em comparação com o não fumador ($p = 0,035$).

- As Variáveis Não Significantes: as restantes variáveis independentes Sexo, IMC, HTA, DM, Dislipidemia, Pró-BNP máximo, Troponina T máxima, CK máxima, PCR admissão, Leucócitos admissão, Classe Killip máxima e Tempo Sintomas - ICP, não estão relacionadas, de forma estatisticamente significativa, com a variável dependente Morte.

Evento Cardíaco Adverso IC

→ Relação da Idade e IMC com a IC

Ambos os grupos em estudo podem ser considerados de grande dimensão, por isso utiliza-se o teste paramétrico t de *Student*. Tal como apresentam a tabela 17 e a figura 27:

- O valor médio da Idade é superior para os casos em que ocorre IC ($M=71,38$) e inferior para os casos em que não ocorre IC ($M=63,16$), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($t_{321}=-3,693$, $p<0,001$).

- O valor médio do IMC é superior para os casos em que não ocorre IC ($M=27,44$) e inferior para os casos em que ocorre IC ($M=27,14$), mas as diferenças observadas não estatisticamente significativas ($t_{321}=0,389$, $p=0,697$).

Tabela 17. Estatística descritiva e Testes t: Relações da Idade e IMC com a IC

	IC	N	Desvio		Teste t	P
			Média	padrão		
Idade	não	281	63,16	13,67	-3,693	*** 0,000
	sim	42	71,38	11,91		
IMC	não	281	27,44	4,65	0,389	0,697
	sim	42	27,14	4,00		

*** $p < 0,001$

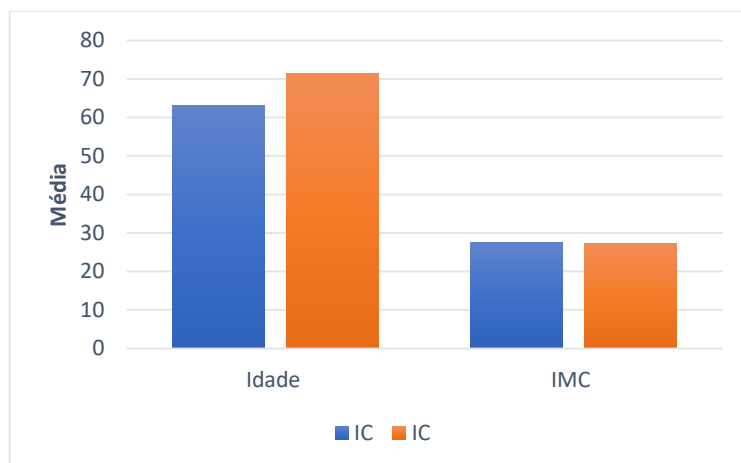


Figura 27. Gráfico de médias: Relações da Idade e IMC com a IC

→ Relação entre Sexo e IC



Na amostra, a ocorrência de IC é inferior para o sexo masculino (10,9%) e superior para o sexo feminino (18,8%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=3,455$; $p=0,063$), como indica a tabela 18 e a figura 28.

Tabela 18. Tabela de frequências: Relação entre o Sexo e a IC

			IC		χ^2	P
			não	sim		
Sexo	Masculino	N	212	26	3,455	0,063
		% no grupo	89,1%	10,9%		
	Feminino	N	69	16		
		% no grupo	81,2%	18,8%		

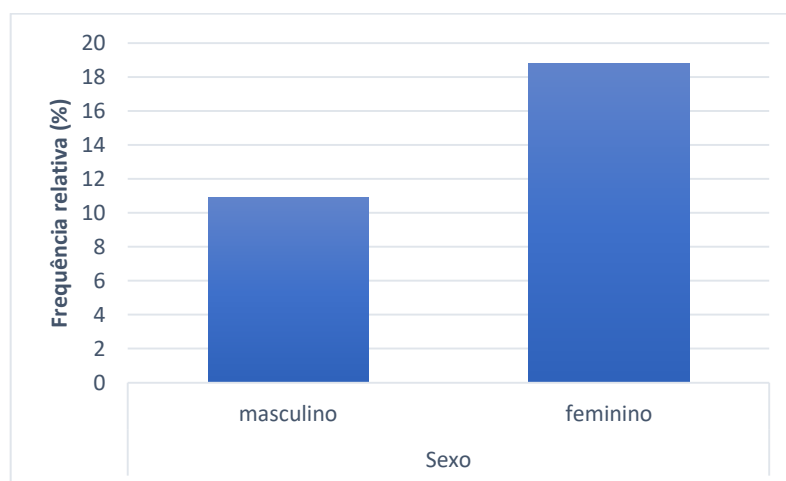


Figura 28. Gráfico de frequências: Relação entre o Sexo e a IC

→ Relação entre Antecedentes Pessoais e IC

Através de uma análise univariada, a tabela 19 mostra a relação que o Tabagismo e outros Antecedentes Pessoais Patológicos conhecidos como HTA, DM e Dislipidemia têm com a IC:

- A ocorrência de IC é superior para não fumador (17,4%), seguido de ex-fumador (12,8%), e inferior para fumador ativo (5,8%), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($\chi^2_{(2)}=7,809$; $p=0,020$).

- A ocorrência de IC é superior para quem tem HTA (15,6%) e inferior para quem não tem HTA (9,2%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=2,877$; $p=0,090$).

- A ocorrência de IC é superior para quem tem DM (20,0%) e inferior para quem não tem DM (10,9%), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=4,227$; $p=0,040$).

- A ocorrência de IC é superior para quem não tem Dislipidemia (13,4%) e inferior para quem tem Dislipidemia (12,6%), no entanto, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($\chi^2_{(1)}=0,043$; $p=0,836$).

Tabela 19. Tabela de frequências: Relação entre os Antecedentes Pessoais e a IC

			IC		χ^2	P
			Não	sim		
Tabagismo	Não fumador	N	142	30	7,809	* 0,020
		% no grupo	82,6%	17,4%		
	Fumador ativo	N	98	6		
		% no grupo	94,2%	5,8%		
	Ex-fumador	N	41	6		
		% no grupo	87,2%	12,8%		
HTA	Não tem	N	119	12	2,877	0,090
		% no grupo	90,8%	9,2%		
	Tem	N	162	30		
		% no grupo	84,4%	15,6%		
DM	Não tem	N	221	27	4,227	* 0,040
		% no grupo	89,1%	10,9%		
	Tem	N	60	15		
		% no grupo	80,0%	20,0%		
Dislipidemia	Não tem	N	129	20	0,043	0,836
		% no grupo	86,6%	13,4%		
	Tem	N	152	22		
		% no grupo	87,4%	12,6%		

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

→ Relação entre Parâmetros Analíticos e IC

Ambos os grupos em estudo podem ser considerados de grande dimensão, logo utiliza-se o teste paramétrico t de *Student*. Como ilustra a tabela 20 e a figura 29:

- O valor médio do Pró-BNP máximo é superior para os casos em que ocorre IC (M=6973,7) e inferior para os casos em que não ocorre IC (M=2693,2), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($t_{321}=-5,113$, $p<0,001$).

- O valor médio da Troponina T máxima é superior para os casos em que ocorre IC (M=7,59) e inferior para os casos em que não ocorre IC (M=5,58), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($t_{321}=-3,578$, $p<0,001$).

- O valor médio da CK máxima é superior para os casos em que ocorre IC (M=3597,7) e inferior para os casos em que não ocorre IC (M=2385,6), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($t_{321}=-3,399$, $p=0,001$).

- O valor médio da PCR admissão é superior para os casos em que não ocorre IC (M=1,22) e inferior para os casos em que ocorre IC (M=0,88), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($t_{321}=0,637$, $p=0,525$).

- O valor médio de Leucócitos admissão é superior para os casos em que não ocorre IC (M=12,38) e inferior para os casos em que ocorre IC (M=11,73), mas as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ($t_{321}=0,322$, $p=0,748$).

Tabela 20. Estatística descritiva e Testes t: Relações dos Parâmetros Analíticos com a IC

	IC	N	Média	Desvio padrão	t	P
Pró-BNP máximo	não	231	2693,2	4074,6	-5,113	*** 0,000
	sim	39	6973,7	8027,9		
Troponina T máxima	não	281	5,58	3,39	-3,578	*** 0,000
	sim	42	7,59	3,40		
CK máxima	não	270	2385,6	2078,5	-3,399	** 0,001
	sim	41	3597,7	2431,3		
PCR admissão	não	227	1,22	3,07	0,637	0,525
	sim	33	0,88	0,91		
Leucócitos admissão	não	275	12,38	12,73	0,322	0,748
	sim	41	11,73	4,26		

*** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05

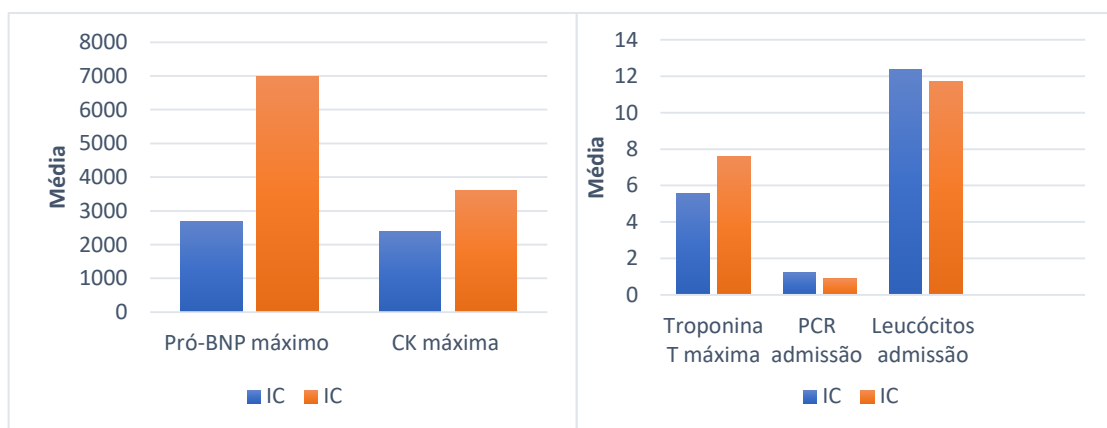


Figura 29. Gráfico de médias: Relações dos Parâmetros Analíticos com a IC

→ Relação da Classe de Killip máxima com a IC

A tabela 21 e o gráfico 30, indicam que a ocorrência de IC é inferior para os doentes que apresentaram Classe Killip I durante o internamento (4,8%) e superior para aqueles que apresentaram Classe Killip > I durante o internamento (29,4%), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ($\chi^2_{(1)}=38,667$; $p<0,001$).

Tabela 21. Tabela de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a IC

			IC		χ^2	p
			não	sim		
Classe Killip máxima	Killip I	N	199	10	38,667	*** 0,000
		% no grupo	95,2%	4,8%		
	Killip > 1	N	77	32		
		% no grupo	70,6%	29,4%		

*** p < 0,001

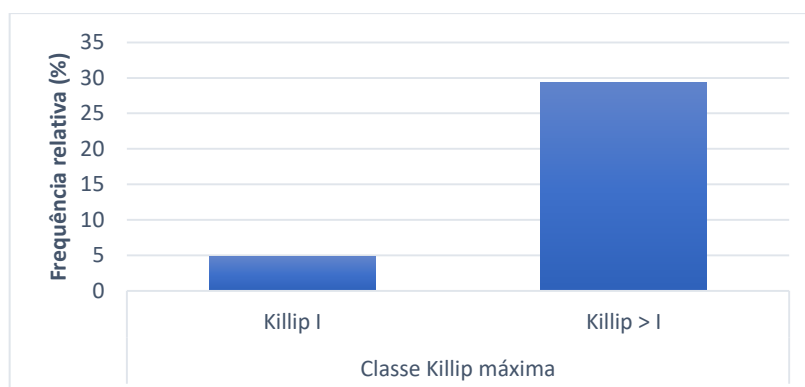


Figura 30. Gráfico de frequências: Relação entre a Classe Killip máxima e a IC

→ Relação do Tempo Sintomas-ICP com a IC

Como Ambos os grupos em estudo podem ser considerados de grande dimensão, utiliza-se o teste paramétrico t de *Student*.

A tabela 22 e a figura 31 indicam que o valor médio do Tempo Sintomas - ICP é superior para os casos em que ocorre IC (M=9,276) e inferior para os casos em que não ocorre IC (M=6,91), sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ($t_{321}=-2,850$, $p=0,005$).

Tabela 22. Estatística descritiva e Testes t: Relações de Classe Killip e Tempo Sintomas - ICP com a IC

	IC	N	Média	Desvio padrão	Testes t	
					t	p
Tempo Sintomas - ICP	não	281	6,91	4,88	-2,850	** 0,005
	sim	42	9,27	5,90		

*** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05

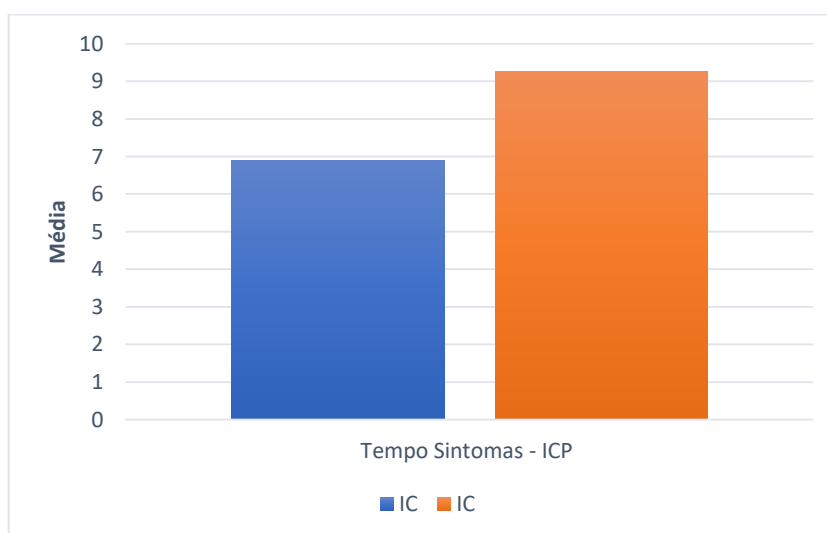


Figura 31. Gráfico de médias: Relação entre Tempo Sintomas - ICP e a IC

Análise Global Não Ajustada e Ajustada

Tabela 23. Tabela: *Odds Ratio* e intervalo de confiança a 95%, com valores de prova para o risco de IC

	OR não ajustadas (95% CI)	p	OR ajustadas (95% CI)	p
Idade	1,048 (1,021, 1,076)	*** 0,000	0,996 (0,946, 1,048)	0,873
Sexo Feminino	1,891 (0,958, 3,730)	0,066	0,766 (0,251, 2,343)	0,641
IMC	0,985 (0,916, 1,060)	0,696	1,003 (0,910, 1,107)	0,945
Tabagismo				0,233
fumador ativo	0,290 (0,116, 0,722)	** 0,008	0,227 (0,041, 1,256)	0,089
ex-fumador	0,693 (0,270, 1,778)	0,445	0,736 (0,183, 2,966)	0,666
HTA	1,836 (0,903, 3,735)	0,093	1,044 (0,342, 3,185)	0,940
DM	2,046 (1,024, 4,091)	* 0,043	1,852 (0,642, 5,344)	0,254
Dislipidemia	0,934 (0,488, 1,787)	0,836	1,167 (0,431, 3,157)	0,762
Pró-BNP máximo	1,00012 (1,00006, 1,00018)	*** 0,000	1,00005 (0,99996, 1,00015)	0,251
Troponina T máxima	1,195 (1,078, 1,325)	** 0,001	1,052 (0,859, 1,287)	0,625
CK máxima	1,00021 (1,00008, 1,00034)	** 0,002	1,00028 (0,99999, 1,00056)	0,051
PCR admissão	0,942 (0,782, 1,135)	0,532	0,842 (0,602, 1,178)	0,316
Leucócitos Admissão	0,993 (0,950, 1,038)	0,757	0,966 (0,861, 1,085)	0,560
Classe Killip >I	8,436 (3,957, 17,985)	*** 0,000	2,059 (0,670, 6,328)	0,207
Tempo Sintomas - ICP	1,079 (1,022, 1,139)	** 0,006	1,100 (1,016, 1,190)	* 0,018

*** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05

Para o modelo não ajustado, com as *Odds Ratio* calculadas para cada variável independente separadamente, a tabela 23 mostra que:

- As Variáveis Significantes para a explicação da variável dependente IC indicam que:

- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,048 com um intervalo de confiança a 95% de [1,021, 1,076], por um aumento de um ano na Idade (p<0,001).
- A probabilidade de ocorrência de IC diminui por um fator de 0,290 com um intervalo de confiança a 95% de [0,116, 0,722], para o Fumador ativo em comparação com o Não fumador (p=0,008).
- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 2,046 com um intervalo de confiança a 95% de [1,024, 4,091], para quem apresenta DM (p=0,043).
- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,00012 com um intervalo de confiança a 95% de [1,00006, 1,00018], por um aumento de uma unidade no valor de Pró-BNP máximo (p<0,001).

- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,195 com um intervalo de confiança a 95% de [1,078, 1,325], por um aumento de uma unidade no valor de Troponina T máxima ($p=0,001$).
- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,00021 com um intervalo de confiança a 95% de [1,00008, 1,00034], por um aumento de uma unidade no valor de CK máxima ($p=0,002$).
- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 8,436 com um intervalo de confiança a 95% de [3,957, 17,985], para quem tem Classe Killip > I em comparação com quem tem Classe Killip I ($p<0,001$).
- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,079 com um intervalo de confiança a 95% de [1,022, 1,139], por um aumento de uma unidade no valor de Tempo Sintomas - ICP ($p=0,006$).

- As Variáveis Não Significantes: as restantes variáveis independentes Sexo, IMC, HTA, Dislipidemia, PCR admissão e Leucócitos admissão, não estão relacionadas, de forma estatisticamente significativa, com a variável dependente IC.

Para o modelo multivariado ajustado, com as *Odds Ratio* calculadas para todas as variáveis independentes, a tabela 23 mostra que:

- As Variáveis Significantes para a explicação da variável dependente IC indicam que:

- A probabilidade de ocorrência de IC aumenta por um fator de 1,100 com um intervalo de confiança a 95% de [1,016, 1,190], por um aumento de uma unidade no valor de Tempo Sintomas - ICP ($p=0,007$).

- As Variáveis Não Significantes: as restantes variáveis independentes Idade, Sexo, IMC, Tabagismo, HTA, DM, Dislipidemia, Pró-BNP máximo, Troponina T máxima, PCR admissão, Leucócitos admissão e Classe Killip máxima, não estão relacionadas, de forma estatisticamente significativa, com a variável dependente IC.

Discussão de Resultados

Contexto Epidemiológico

No período compreendido entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2016, dos 323 doentes com *STEMI* submetidos a ICP primária no CHTMAD, 73,7% são do sexo masculino e 26,3% são do sexo feminino. Relativamente à idade aquando do *STEMI*, este estudo apresenta uma idade média de 64,2 anos, com maior número de doentes com idade compreendida entre os 50 e os 80 anos. Estes dados estão de acordo com a informação recolhida na bibliografia que indica que a ocorrência de *STEMI* é maior nos indivíduos do sexo masculino e que aumenta em relação com a idade.^{4,5,6,7,8,9,11,13,16,18,19,20,21,22}

Relativamente ao IMC, o valor médio de 27,4, indicativo de excesso de peso, está dentro de um intervalo de valores que varia entre 23 e 28 apresentados em alguns estudos.^{8,9,16,18,19,20}

No que concerne ao Tabagismo, 32% dos doentes são fumadores, 15% são ex-fumadores e 53% nunca fumaram. Comparativamente a outras investigações, nas quais a maioria apenas indica história de tabagismo, sem distinção entre fumadores e ex-fumadores, pode-se inferir que os 47% obtidos neste estudo, como resultado da soma dos doentes fumadores com ex-fumadores, estão em concordância com os resultados apresentados na bibliografia que indicam que a história de tabagismo está presente em aproximadamente 50% dos casos.^{6,8,9,13,20,22}

Quanto aos Antecedentes Pessoais Patológicos conhecidos, a HTA, a dislipidemia, a DM e a doença arterial coronária (DAC) surgem na bibliografia como as patologias mais comuns nestes doentes. Por comparação, neste estudo verifica-se que a HTA está presente em 59,4% dos doentes, a dislipidemia em 53,9%, a DM em 23,2% e a DAC (que engloba angor, *STEMI* e *NSTEMI*) em 9,3%, correspondendo também neste estudo às patologias mais prevalentes. Ainda assim, deve-se salientar a HTA e a dislipidemia que apresentam uma prevalência ligeiramente superior à referida pela literatura, situada entre os 35% e os 50% para a HTA e entre os 30% e os 45% para a dislipidemia. Quanto aos valores da DM e da DAC, estes estão concordantes com os dados referidos pela literatura.^{6,8,9,11,18,19,20}

Quanto à Terapêutica habitualmente realizada por estes doentes, a literatura refere que os fármacos mais frequentemente utilizados são IECA/ARA, estatina, diuréticos e β -bloqueador. Isso verifica-se igualmente neste estudo onde 39% dos doentes toma IECA/ARA, 34,1% toma estatina, 13,9% toma diuréticos e 13% toma β -bloqueador. Tendo em conta a prevalência dos antecedentes pessoais patológicos acima referidos, torna-se evidente a razão que leva a que estes fármacos sejam também os que estão presentes em maior percentagem.^{6,22}

Em relação à Terapêutica Anti-trombótica domiciliar, 17% dos doentes faz antiagregação simples, 1% faz antiagregação dupla e 2% estão hipocoagulados. Os restantes 80% não realizam qualquer terapêutica anti-trombótica. Na literatura é apenas feita referência a

terapia antiplaquetar em cerca de 25% dos doentes, de modo que não existe uma diferença significativa comparativamente com este estudo⁶.

Quanto aos Parâmetros Analíticos, importa referir que o valor da PCR e a contagem de Leucócitos são referentes ao momento da admissão hospitalar do doente, enquanto os valores de CK, Troponina T e Pró-BNP dizem respeito ao valor mais alto registado durante o internamento hospitalar. Desse modo, os valores de PCR e dos Leucócitos apresentados, cuja relação com extensão do enfarte está documentada em diversos estudos, poderão subestimar a resposta inflamatória e a extensão do enfarte, uma vez que foram obtidos numa fase muito precoce do EAM, podendo aumentar progressivamente até atingir um pico aproximadamente 72h após a reperfusão¹⁰. Além disso, vários fatores influenciam a gravidade de um EAM, tais como: o tempo Sintomas-ICP, o grau de oclusão da artéria coronária, o número de artérias coronárias ocluídas, a necessidade que o miocárdio tem de O₂, entre outras, o que faz com que exista uma grande variabilidade no que se refere aos resultados obtidos nos parâmetros analíticos, evidenciada neste estudo pelos altos coeficientes de variação. Contudo, os valores médios apresentados neste estudo não diferem de forma significativa dos que são apresentados na bibliografia.^{8,13,16,23}

Relativamente aos eventos cardíacos adversos ocorridos em doentes com *STEMI* durante o internamento, a bibliografia indica que a FV/TV, em cerca de 10% dos doentes, e choque cardiogénico, em 5% a 10% dos doentes, são as complicações mais comuns. Neste estudo, a FV/TV ocorre em cerca de 8% dos doentes enquanto o choque cardiogénico, identificado como classe Killip IV, ocorre em cerca de 7% dos doentes. A classe de Killip I foi identificada em cerca de 65% dos doentes com *STEMI*, o que traduz uma situação clínica de menor gravidade para a maioria dos doentes comparativamente àqueles com classes Killip mais elevadas. Estes resultados estão assim de acordo com os dados apresentados na bibliografia.^{9,11,14,18}

Neste estudo o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e a realização de ICP primária foi de 7,21h, sendo que a maioria dos casos decorreu num intervalo de tempo entre 1h e 13h. Esse período de tempo que é superior ao revelado em alguns estudos, podendo ser explicado pelo facto do CHTMAD servir uma área de cerca de 550.000 habitantes, no que diz respeito à Cardiologia, sendo que muitos doentes são referenciados da área de Bragança, Chaves, Lamego e Mirandela, havendo necessidade de efetuar o transporte desses doentes até ao CHTMAD, que é o único hospital com laboratório de hemodinâmica na região. Igualmente importante é ainda a falta de consciencialização que existe para a forma de atuação perante um cenário de dor torácica, revelada por um atraso na procura dos serviços de saúde ou no contacto com o 112.^{13,16,18}

Papel da Resposta Inflamatória Inicial na Morte e na IC, no Período de *Follow-up*

Relativamente aos eventos cardíacos adversos ocorridos após *STEMI* no período de *follow-up*, a bibliografia indica que IC, em até 35% dos doentes, e morte, em até 15%, são as complicações mais frequentes. Neste estudo, a IC apresenta-se como a principal complicação de *STEMI*, ocorrendo em 13% dos doentes. Contudo, este valor pode variar consoante a extensão/gravidade do EAM e o momento do *follow-up* após *STEMI*, que neste estudo foi em média de 17 meses, uma vez que decorrido um período de tempo mais longo é normal que o número de indivíduos com IC seja progressivamente maior. Quanto à morte, ocorrida em 8% dos doentes, está abaixo dos valores apresentados noutros estudos.^{11,18,22}

Em relação ao objetivo central deste estudo, que passa por identificar o papel que a intensidade da resposta inflamatória inicial tem no prognóstico dos doentes com *STEMI* submetidos a ICP primária, a análise de inferência estatística univariada e multivariada realizada quer para o evento cardíaco adverso Morte quer para o evento cardíaco adverso IC não demonstrou existir uma associação estatisticamente significativa com a contagem de Leucócitos e o valor da PCR. Adicionalmente, verificou-se que, tanto para o evento cardíaco adverso Morte, como para IC, os valores médios mais baixos de leucócitos e de PCR estão associados a maior risco de ocorrência desses eventos. Estes resultados contrariam alguns dados presentes na literatura, que apresentam uma associação entre os níveis mais elevados de Leucócitos e de PCR e um pior prognóstico, com maior número de mortes e indivíduos com IC. Tais evidências contraditórias apresentadas neste estudo podem ser explicadas pelo facto de os valores de leucócitos e PCR corresponderem aos da admissão hospitalar dos doentes, ou seja, serem valores obtidos numa fase precoce do *STEMI*, enquanto noutros estudos estes parâmetros inflamatórios foram analisados de forma seriada, desde a admissão até 48/72 horas após ICP primária, sendo que apenas os valores referentes a um período de tempo superior a 8/12 horas apresentam uma associação estatisticamente significativa com Morte e IC.^{6,11,13,19,23}

Na análise univariada realizada neste estudo, as variáveis com significância estatística que aumentam o risco para o evento Morte são: Idade, Pró-BNP máximo e Classe Killip > I. Por outro lado, as variáveis com significância estatística que reduzem o risco para o evento Morte são Tabagismo e Dislipidemia. Após o ajuste pela análise multivariada, apenas a Idade se identificou como variável significativa responsável pelo aumento do risco para o evento Morte, enquanto o Tabagismo permanece como variável significativa associado a diminuição do risco para o mesmo evento.

Para o evento IC, a análise univariada considerou que as variáveis com significância estatística associadas a aumento do risco de IC são: Idade, DM, Pró-BNP máximo, Troponina T máxima, CK máxima, Classe Killip > I e Tempo Sintomas-ICP. Ao invés, o Tabagismo foi

identificado como a variável com significância estatística que reduz o risco para o evento IC. Após o ajuste pela análise multivariada, apenas o Tempo Sintomas-ICP foi reconhecido como variável significativa para o aumento do risco de IC. Comparativamente com a informação presente na literatura, apenas a Idade e o Tempo Sintomas-ICP coincidem como preditores independentes de mau prognóstico.^{8,18}

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta as seguintes limitações:

- ser um estudo retrospectivo referente a um único Centro Hospitalar;
- não excluir doentes com doenças sistémicas ou que foram sujeitos a tratamentos com potencial de alterar a resposta inflamatória;
- não haver uma análise seriada da contagem de leucócitos e do valor da PCR, desde o momento da admissão até ao momento da alta hospitalar, de forma a identificar os seus valores máximos.

Conclusão

Numa altura em que as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade mundial, esta investigação foi desenvolvida com dois objetivos. Em primeiro lugar, contextualizar epidemiologicamente a ocorrência de STEMI, nos doentes submetidos a ICP primária no CHTMAD e perceber as principais diferenças em relação aos dados apresentados na literatura. Em segundo lugar, avaliar o papel que a resposta inflamatória inicial tem no desenvolvimento de eventos cardíacos adversos como Morte e IC nesses mesmos doentes.

Relativamente à contextualização epidemiológica, este estudo apresenta valores muito semelhantes aos que estão retratados na literatura, com exceção do maior tempo Sintomas-ICP, comparativamente com alguns estudos, relacionado quer com o atraso na procura dos serviços de saúde/contacto com o 112 perante um quadro clínico compatível com EAM, quer com a necessidade de transporte dos doentes até ao CHTMAD, que é o único Centro Hospitalar da região com laboratório de hemodinâmica.

No que concerne ao objetivo principal, não ficou provada a existência de uma associação entre a intensidade da resposta inflamatória inicial e o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, nomeadamente Morte e IC, no período de *follow-up*, dado que, apenas foram utilizadas contagens de leucócitos e valores de PCR dos doentes aquando da admissão hospitalar, não tendo em conta um possível valor de pico.

Em suma, torna-se crucial o desenvolvimento de estratégias direcionadas não apenas para a prevenção primária, com vista à redução do impacto dos fatores de risco cardiovascular na saúde populacional, mas também de medidas que assegurem maior acessibilidade aos cuidados de saúde e reduzam o tempo Sintomas-ICP, de forma a melhorar os *outcomes* destes doentes. Adicionalmente, com o intuito de esclarecer o verdadeiro papel da inflamação nos doentes com *STEMI*, devem ser feitas, em estudos futuros, análises seriadas dos marcadores inflamatórios desde o momento da admissão até ao momento da alta hospitalar, uma vez que, só após a correta e precisa identificação/compreensão da influência que a resposta inflamatória tem nestes doentes é que podemos tentar desenvolver intervenções que possam ser mais benéficas a curto, médio e longo prazo.

Bibliografia

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
3. Morrow DA. Dor Torácica. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª edição. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2016. p. 95-103.
4. Antman EM, Loscalzo J. Cardiopatia Isquêmica. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª edição. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2016. p. 1578-1593.
5. Antman EM, Loscalzo J. Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª edição. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2016. p. 1598-1611.
6. Ribeiro DRP, Ramos AM, Vieira PL, Menti E, Bordin Jr OL, Souza PALd, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Cardiovascular Events after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014.
7. Ross MA, O'Neil BP. Demographics and Economics of Acute Coronary Syndromes. In: Peacock IV WF, Tiffany BR. *Cardiac Emergencies*. USA: McGraw Hill; 2006. p. 53-68.
8. Kiatchosakun S, Wongwipaporn C, Pussadhamma B. Prognostic factors of in-hospital mortality in all comers with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart Asia*. 2016;8(2):13-7.
9. Doost Hosseiny A, Moloji S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405.
10. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(4):382-95.
11. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(1):35-41.

12. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):1593-603.
13. Sim DS, Ahn Y, Kim YH, Seon HJ, Park KH, Yoon HJ, et al. The Relationship among N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Infarct Size in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J.* 2015;45(4):285-93.
14. Antman EM, Braunwald E. Infarto agudo del miocárdio. In: Braunwald E. *Tratado de Cardiologia.* 5ª edição. México: McGraw Hill Interamericana; 1999. p. 1291-1384.
15. Fesmire FM. Diagnosis: Serum Markers. In: Peacock IV WF, Tiffany BR. *Cardiac Emergencies.* USA: McGraw Hill; 2006. p. 107-118.
16. Chung S, Song YB, Hahn JY, Chang SA, Lee SC, Choe YH, et al. Impact of white blood cell count on myocardial salvage, infarct size, and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30(1):129-36.
17. Mincu RI, Janosi RA, Vinereanu D, Rassaf T, Totzeck M. Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction a systematic meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:41530.
18. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2101-8.
19. Her AY, Cho KI, Singh GB, An DS, Jeong YH, Koo BK, et al. Plaque characteristics and inflammatory markers for the prediction of major cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(10):1445-54.
20. van Diepen S, Roe MT, Lopes RD, Stebbins A, James S, Newby LK, et al. Baseline NT-proBNP and biomarkers of inflammation and necrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(1):106-13.
21. La Franca E, Caruso M, Sansone A, Iacona R, Ajello L, Mancuso D, et al. Relationship between inflammatory markers and new cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction who underwent primary angioplasty. *Glob J Health Sci.* 2013;5(4):48-54.
22. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2014;21(5):500-8.

23. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaefauer L, Schlundt C, Raaz D, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. Arch Med Sci. 2017;13(5):1086-93.

Anexos

Anexo 1- Formulário de recolha de dados clínicos

Sexo: Masculino Feminino

Data de Nascimento: __/__/____

Peso: _____Kg Altura: _____m IMC: _____Kg/m²

Data do STEMI: __/__/____

Antecedentes Pessoais:

Tabagismo: Sim Não

Diabetes Mellitus: Sim Não

Dislipidemia: Sim Não

Hipertensão Arterial: Sim Não

Doença Renal Crónica: Sim Não

Acidente Isquémico Transitório/Acidente Vascular Cerebral: Sim Não

Insuficiência Cardíaca: Sim Não

Neoplasia: Sim Não Se sim, onde? _____

Doença Arterial Periférica: Sim Não

Doença Auto-Imune: Sim Não

Angina estável: Sim Não

Síndromes coronárias agudas com supradesnivelamento ST: Sim Não

Síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento ST: Sim Não

Terapêutica Farmacológica:

B- Bloqueador: Sim Não

IECA/ARA: Sim Não

Furosemida: Sim Não

Hidroclorotiazida: Sim Não

Indapamida: Sim Não

Estatina: Sim Não

Alopurinol: Sim Não

Antiagregantes: Sim Não

Anticoagulantes: Sim Não

Antecedentes Familiares:

História Familiar de EAM: Sim Não

Eventos Cardíacos Adversos após STEMI:

Morte: Sim Não

Insuficiência Cardíaca: Sim Não

Bloqueio Auriculoventricular: Sim Não

Fibrilhação ventricular/ Taquicardia Ventricular: Sim Não

Acidente Vascular Cerebral: Sim Não

Pericardite: Sim Não

Hemorragia: Sim Não

Re-EAM: Sim Não

Tempo entre início dos sintomas e tratamento com ICP primária: _____

Classe Killip máxima: _____

Exames complementares de diagnóstico:

-Análises Laboratoriais:

Hemoglobina: _____

Contagem total de leucócitos: _____

Proteína C-reativa: _____

Troponina T: _____

Creatinaquinase: _____

Creatinina: _____

Albumina: _____

Pró-BNP: _____

Anexo 2- Parecer emitido pela Comissão de Ética do CHTMAD



Exm^o(a). Senhor(a):
Dr. Rui Pedro Henriques Vaz
Bairro de S. João, 2^a Travessa
5120-386 Tabuaço

ASSUNTO: *Projeto de investigação*

V/ REFERÊNCIA

Após parecer emitido pela Comissão de Ética em reunião de 18.04.2018, o Conselho de Administração em 26.04.2018, autorizou a realização da investigação sobre “Impacto prognóstico dos marcadores inflamatórios na admissão em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do segmento ST submetidos a Intervenção Coronária Percutânea Primária”.

Com os melhores cumprimentos,

Vila Real 26.04.2018

Doc n.º 185/2018

O PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO


João Oliveira