

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

A Proteína C-Reactiva e o Prognóstico Pós-Enfarte Agudo do Miocárdio

Graciete Denise do Carmo Barreto Santos

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Covilhã, 8 de Junho de 2009

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

A Proteína C-Reactiva e o Prognóstico Pós-Enfarte Agudo do Miocárdio

Por

Graciete Denise do Carmo Barreto Santos

Orientada por

Professor Doutor Miguel Castelo Branco

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Covilhã, 8 de Junho de 2009

Dissertação elaborada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica do Professor Doutor Miguel Castelo Branco, professor na Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior, na cidade da Covilhã.

DECLARAÇÕES

Declaro por minha honra que esta dissertação resulta da minha investigação pessoal, sendo o seu conteúdo original e as fontes consultadas devidamente referenciadas no capítulo “Referências Bibliográficas”.

Declaro que a obtenção dos dados dos doentes foi efectuada após aprovação do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), E.P.E., na Covilhã, tendo sido dispensada pelo referido Conselho a aprovação da Comissão de Ética, pelo facto de não haver qualquer contacto com os doentes (ANEXO1).

Declaro, por fim, que esta dissertação não foi submetida a nenhuma outra instituição para obtenção de qualquer grau e que não está a ser apresentada para obtenção de outro grau que não o previamente referido.

O candidato,

Covilhã, 8 de Junho de 2009

“Eles não sabem que o sonho
é uma constante da vida
tão concreta e definida
como outra coisa qualquer,”

(...)

“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida.

Que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança.”

Pedra Filosofal, António Gedeão

AGRADECIMENTOS

Aos meus maravilhosos pais e irmã, por proporcionarem os meus “pulos” e “avanços”.

Aos meus avós maternos e paternos e bisavó, por me ter ensinado a importância do “sonho”, aprendizagem, trabalho árduo e persistência.

Aos meus amigos e restante família... e a todos os que lutaram pelas minhas vitórias.

Às Universidades da Beira Interior e Católica de Moçambique e à Faculdade de Ciências da Saúde, docentes, colegas e funcionários, pela amizade, formação – pessoal e profissional – e pela oportunidade de elaboração desta dissertação.

Ao meu orientador, Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pela sua disponibilidade, sugestões e supervisão deste trabalho de investigação.

Ao Dr. Ricardo Tjeng, pela ajuda na listagem dos doentes e pela sua disponibilidade.

À Dra. Telma Mendes por ter facilitado o acesso ao programa informático *Sistema de Apoio ao Médico*, o que permitiu a recolha dos dados estudados.

À equipa da Unidade de Cuidados Intensivos e à equipa do Laboratório da Urgência do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela atenção dispensada.

À Dra. Rosa Saraiva, pela sua orientação no que diz respeito a aspectos legais.

À Dra. Marisa Navio, pelos esclarecimentos prestados na área da estatística.

Às colegas Alice Roberto e Magda Madeira, pela amizade e pelas tardes/noites que passámos de volta do programa SPSS, entre outros.

A Deus, por nunca ter desistido de mim...

RESUMO

A Proteína C-Reactiva e o Prognóstico Pós-Enfarte Agudo do Miocárdio

Graciete Denise do Carmo Barreto Santos

Objectivo: Avaliar a importância da proteína C-reativa (PCR) na determinação do prognóstico (sobrevivência versus óbito) de doentes pós-enfarte agudo do miocárdio internados na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), E.P.E. no primeiro semestre de 2007.

Introdução: As doenças cardíacas isquémicas, entre as quais o enfarte agudo do miocárdio (EAM), encontram-se entre as principais causas de morbilidade, invalidez e mortalidade em Portugal. A inflamação desempenha um papel importante na sua fisiopatologia. A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda facilmente mensurável – considerada uma das mais sensíveis – que aumenta em resposta a estímulos inflamatórios. Esta proteína tem sido utilizada como indicador de prognóstico em doentes que sofreram EAM. No CHCB, os doentes com o diagnóstico de EAM são internados na UCI, e os pedidos de PCR são enviados para o laboratório da urgência.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo através da consulta de processos clínicos de doentes internados na UCI do CHCB com diagnóstico de EAM no primeiro semestre de 2007. Foram obtidos os valores mais altos de PCR nas primeiras 48 horas de internamento, tendo sido os dados tratados nos programas *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* e *Excel 2007*, para posterior relação com o prognóstico.

Resultados: Foram analisados 48 doentes, 35% do sexo feminino e 65% do masculino, dos quais 42 sobreviveram, 15 mulheres e 27 homens, e 6 faleceram, 4 do sexo masculino e 2 do feminino. A média de PCR no grupo dos óbitos foi 15,38 e 4,25 nos sobreviventes ($p < 0,001$). As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com um ponto de corte de 0,75 mg/dL evidenciaram uma tendência de sobrevivência sem significância estatística ($p > 0,05$) e com um ponto de 4 mg/dL demonstraram que a sobrevivência cumulativa foi significativamente superior nos doentes que apresentaram uma $PCR \leq 4$ mg/dL ($p < 0,05$).

Análise: O *t-student test* foi aplicado para a determinação da significância estatística da média de PCR nos sobreviventes e nos óbitos. O *log-rank test* foi aplicado na análise das curvas de Kaplan-Meier. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Conclusões: O pico de PCR nas primeiras 48 horas pós-enfarte agudo do miocárdio é um factor importante na determinação do prognóstico (sobrevivência versus óbito), no contexto da população internada na UCI do CHCB, E.P.E., no período referido.

Palavras-chave: Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), Proteína C-reativa (PCR), Prognóstico, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Estudo Retrospectivo, Observacional

ABSTRACT

C-Reactive Protein and Post Acute Myocardial Infarction Prognosis

Graciete Denise do Carmo Barreto Santos

Objective: To evaluate the importance of C-reactive protein (CRP) on the prognosis (survival or death) of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the “Centro Hospitalar Cova da Beira” (CHCB), E.P.E., on the first semester of 2007 that suffered acute myocardial infarction (AMI).

Background: The ischemic heart diseases, like for instance AMI, are between the main causes of morbidity, disability and mortality in Portugal. Inflammation plays an important role in the pathophysiology of these diseases. CRP is an acute phase plasma protein – considered one of the most sensitive ones – which increases when there is an inflammatory stimulus and can be easily measurable. This protein has been used as an indicator of prognosis in patients after AMI. In CHCB, E.P.E., the patients that suffered AMI are admitted to the ICU and the CRP requests are sent to the urgency laboratory.

Methods: A retrospective observational study was done by the revision of clinical files of patients that were admitted to the ICU of CHCB with the diagnosis of AMI in the first semester of 2007. The highest values of CRP in the first 48 hours of admission were collected and the data were then treated in *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* and *Excel 2007* for latter correlation with the prognosis.

Results: 48 patients were analyzed, 35% females and 65% males. Out of the 48 patients, 42 were still alive after 12 months of follow-up, 15 females and 27 males, and 6 died during that period, 4 males and 2 females. The CRP mean among the group of survivals were 4,25 and 15,38 among the group of the deaths ($p < 0,001$). The Kaplan-

Meier survival curves with a cutoff point of 0,75 mg/dL showed a survival tendency with no significance ($p > 0,05$) and demonstrated that the cumulative survival was statistically significant higher among those patients who presented a $CRP \leq 4$ mg/dL ($p < 0,05$).

Analysis: T-student test was applied to determine if the CRP mean in the group of survivals and in the group of deaths was statistically significance. The log-rank test was applied to analyze the Kaplan-Meier curves. A p-value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Conclusions: The peak of CRP in the first 48 hours after AMI is an important factor for determining the prognosis (survival or death), on the context of patients admitted to the ICU of CHCB, E.P.E., during the referred period.

Keywords: Acute Myocardial Infarction (AMI), C-Reactive Protein (CRP), Prognosis, Intensive Care Unit (ICU), Retrospective, Observational Study

LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS

AMI – Acute Myocardial Infarction

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira

CRP – C-Reactive Protein

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

E.P.E. – Entidade Pública Empresarial

FNT – Factor de Necrose Tumoral

ICU – Intensive Care Unit

IMC – Índice de Massa Corporal

IL – Interleucina

OMS – Organização Mundial da Saúde

p – Probabilidade ou “Probability”

PCR – Proteína C-Reactiva

SAM – Sistema de Apoio ao Médico

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Vs – Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática de algumas manifestações morfológicas da aterosclerose coronária, suas complicações e síndromes coronárias relacionadas 6
Figura 2 – Etapas da “hipótese de resposta ao dano” 7
Figura 3 – Diagrama esquemático de sequência hipotética de eventos e interações celulares na aterosclerose 8
Figura 4 – Aparelho utilizado para a centrifugação do sangue no laboratório da urgência do CHCB, E.P.E. 10
Figura 5 – Aparelho utilizado para determinação dos valores de PCR sanguínea no laboratório da urgência do CHCB, E.P.E. 11
Figura 6 – SAM: Programa informático de acesso aos processos clínicos. 12

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição por género das principais causas de mortalidade mundial, 2004	2
Gráfico 2 – Óbitos por principais causas de morte em Portugal, em 1960 e em 2000	4
Gráfico 3 – Efeitos na estrutura etária da população portuguesa	4
Gráfico 4 – Universo vs Amostra.....	14
Gráfico 5 – Distribuição do EAM por género na amostra estudada.....	14
Gráfico 6 – “Follow-up” geral da amostra.	15
Gráfico 7 – “Follow-up” da amostra por género.	15
Gráfico 8 – Média da PCR no grupo dos sobreviventes e no dos óbitos.	17
Gráfico 9 – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com ponto de corte de 0,75 mg/dL.	18
Gráfico 10 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com ponto de corte de 4 mg/dL.	18

Tabelas

Tabela 1 – Principais causas de mortalidade mundial, 2004	3
Tabela 2 – Mortalidade por doenças do aparelho circulatório (causa de morte por 100 000)	5
Tabela 3 – Estatística descritiva da PCR na amostra.....	16

ÍNDICE GERAL	
DECLARAÇÕES	ii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
LISTA DE SIGLAS / ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS	xi
ÍNDICE GERAL	xii
1. OBJECTIVOS	1
1.1. Objectivo Geral.....	1
1.2. Objectivos Específicos.....	1
2. INTRODUÇÃO.....	2
2.1. Enquadramento Epidemiológico.....	2
2.2. O Enfarte Agudo do Miocárdio	5
2.3. A Proteína C-Reactiva	8
2.4. A PCR e o EAM	9
2.5. Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., EAM e PCR.....	10
3. METODOLOGIA.....	12
3.1. Amostra.....	12
3.2. Recolha de Dados	12
3.3. Análise Estatística.....	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSSÃO E ANÁLISE	19
6. CONCLUSÕES	23
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	

1. OBJECTIVOS

1.1. Objectivo Geral

O presente trabalho pretende relacionar o valor da PCR com o prognóstico (sobrevivência versus óbito), em doentes que sofreram EAM e estiveram internados na UCI do CHCB, E.P.E., no primeiro semestre de 2007.

1.2. Objectivos Específicos

- Seleccionar os doentes que estiveram internados na UCI do CHCB com o diagnóstico de EAM, de Janeiro a Junho de 2007.
- Obter o valor mais elevado de PCR nas primeiras 48 horas de internamento, para cada doente.
- Relacionar os valores de PCR com a sobrevivência ou óbito, nos 12 meses seguintes ao diagnóstico de EAM.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Enquadramento Epidemiológico

As doenças cardiovasculares, segundo a Organização Mundial da Saúde, representam o grupo de patologias que ocupa o primeiro lugar no ranking das principais causas de mortalidade (Gráfico 1). Dentro desse grupo, a OMS refere a cardiopatia isquémica como sendo a principal causa de mortalidade em todo o mundo (1) (Tabela 1).

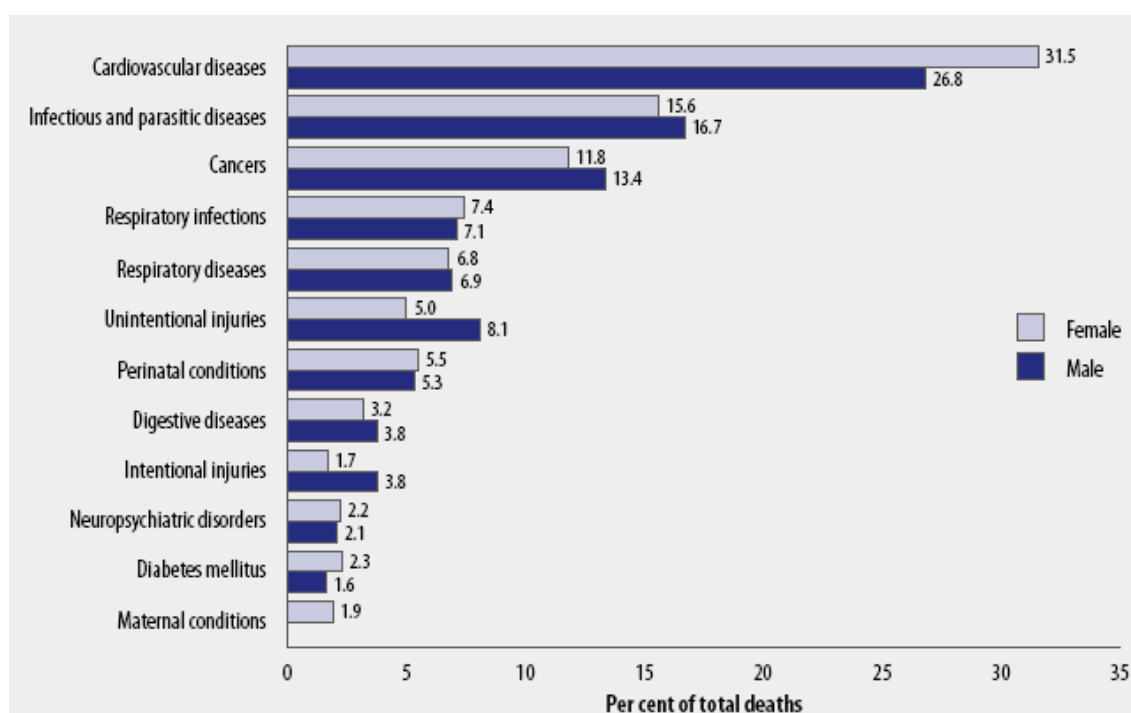


Gráfico 1 – Distribuição por género das principais causas de mortalidade mundial, 2004 (1).

	Disease or injury	Deaths (millions)	Per cent of total deaths
1	Ischaemic heart disease	7.2	12.2
2	Cerebrovascular disease	5.7	9.7
3	Lower respiratory infections	4.2	7.1
4	COPD	3.0	5.1
5	Diarrhoeal diseases	2.2	3.7
6	HIV/AIDS	2.0	3.5
7	Tuberculosis	1.5	2.5
8	Trachea, bronchus, lung cancers	1.3	2.3
9	Road traffic accidents	1.3	2.2
10	Prematurity and low birth weight	1.2	2.0
11	Neonatal infections ^a	1.1	1.9
12	Diabetes mellitus	1.1	1.9
13	Hypertensive heart disease	1.0	1.7
14	Malaria	0.9	1.5
15	Birth asphyxia and birth trauma	0.9	1.5
16	Self-inflicted injuries ^b	0.8	1.4
17	Stomach cancer	0.8	1.4
18	Cirrhosis of the liver	0.8	1.3
19	Nephritis and nephrosis	0.7	1.3
20	Colon and rectum cancers	0.6	1.1

Tabela 1 – Principais causas de mortalidade mundial, 2004 (1).

O Instituto Nacional de Estatística, não fugindo à tendência mundial, indica o grupo das doenças do sistema cardiovascular como sendo o principal responsável pela mortalidade em Portugal, sendo a percentagem de óbitos dessa natureza, comparativamente com há quarenta anos atrás, francamente superior (2). (Gráfico 2).

Em Portugal, 22% dos óbitos por patologia cardiovascular são devidos a doença isquémica cardíaca (3). A

nível nacional, as doenças cardiovasculares, em particular o EAM, são designadas “novas epidemias”. São por isso escassas as informações que permitem, entre outros, fazer uma estimativa das taxas de incidência, pelo que se mostra importante a realização de estudos científicos que procurem traduzir tais evidências (4), bem como qualquer informação relevante nesta área, até porque se encontra descrito um envelhecimento progressivo da população portuguesa como consequência da diminuição da fecundidade e do aumento da longevidade (5) (Gráfico 3) e a idade avançada é um factor de risco para as doenças

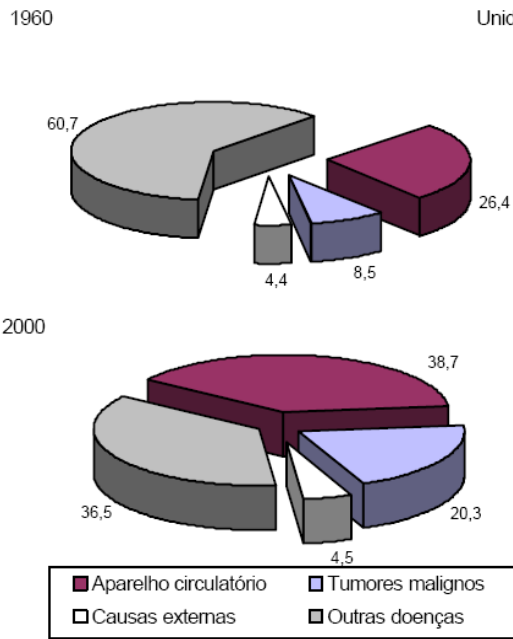


Gráfico 2 – Óbitos por principais causas de morte em Portugal, em 1960 e em 2000 (2).

cardiovasculares. A tendência deste grupo de patologias será então a de se manter como principal causa de mortalidade nos próximos anos, sendo a perspectiva de crescimento da incidência do EAM apontada internacionalmente até ao ano de 2025 (3). Aliás, no Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares da Direcção-Geral da Saúde de 2006, é valorizada a

importância da elaboração de estudos de prevalência, tratamento e controlo da doença coronária em Portugal, que apesar de apresentar uma mortalidade decrescente no período de 1996 a 1999 (Tabela 2), a diminuição da sua incidência continua a ser umas das finalidades do referido programa.

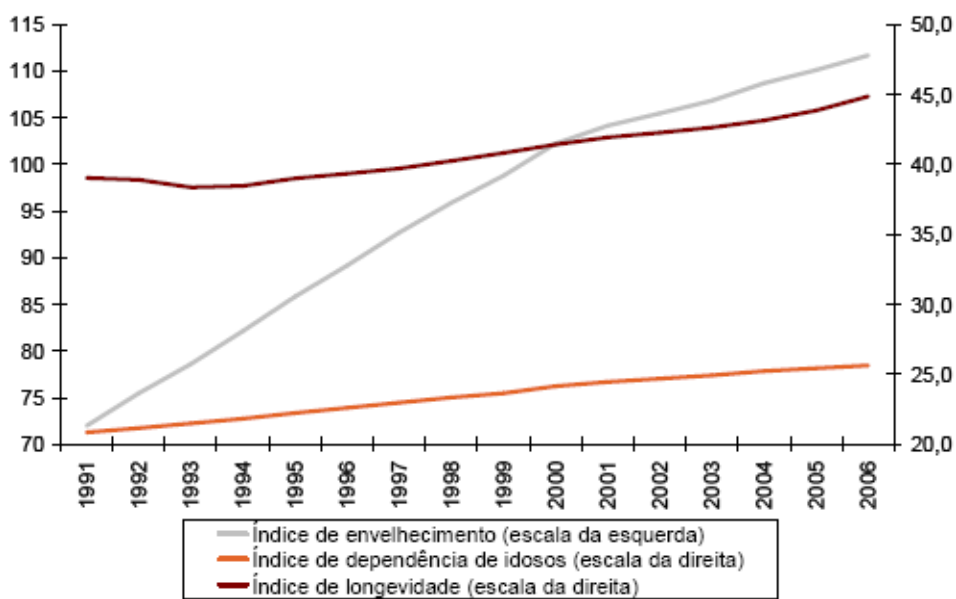


Gráfico 3 – Efeitos na estrutura etária da população portuguesa (5).

	1996		1999	
	União Europeia	Portugal	União Europeia	Portugal
Mortalidade antes dos 65 anos de idade por Doença Isquémica Cardíaca	26,9	20,5*	24,8*	18,7
Mortalidade antes dos 65 anos de idade por por Doenças Cerebrovasculares	9,5	22,9*	9,2*	19,7

Fonte: DEP, DSIA, DGS * 1988

Tabela 2 – Mortalidade por doenças do aparelho circulatório (causa de morte por 100 000) (3).

Evidências científicas têm demonstrado que determinadas atitudes protagonizadas pelos profissionais de saúde são cruciais para uma efectiva prevenção cardiovascular, tornando-se fundamental na prática profissional diária o *cálculo sistemático do risco global cardiovascular*, avaliando em cada indivíduo o seu *risco cardiovascular relativo, absoluto e projectado*, para que possam ser modificados factores de risco, atempadamente (3), quer antes, quer após um EAM, já que este é responsável pela morte de 20,7% dos doentes que tiveram um primeiro episódio e de 40,2% dos pacientes que sofreram um episódio recorrente (4). Assim sendo, medidas de avaliação de prognóstico após um EAM mostram-se bastante úteis. Mais ainda se for testada a sua funcionalidade na população à qual se pretendem aplicar.

2.2. O Enfarte Agudo do Miocárdio

O termo enfarte do miocárdio indica o desenvolvimento de uma área de necrose miocárdica que resulta da isquémia local, sendo que na maioria dos casos, como indicam estudos angiográficos, tem como causa a trombose de uma ou mais artérias coronárias (6). A ruptura de uma placa aterosclerótica subjacente serve como ponto de partida para a formação do trombo (7), contribuindo o espasmo vascular e a agregação plaquetária para a obstrução coronária (6) (Figura 1). Assim, a aterosclerose desempenha um papel importante na fisiopatologia do EAM (8).

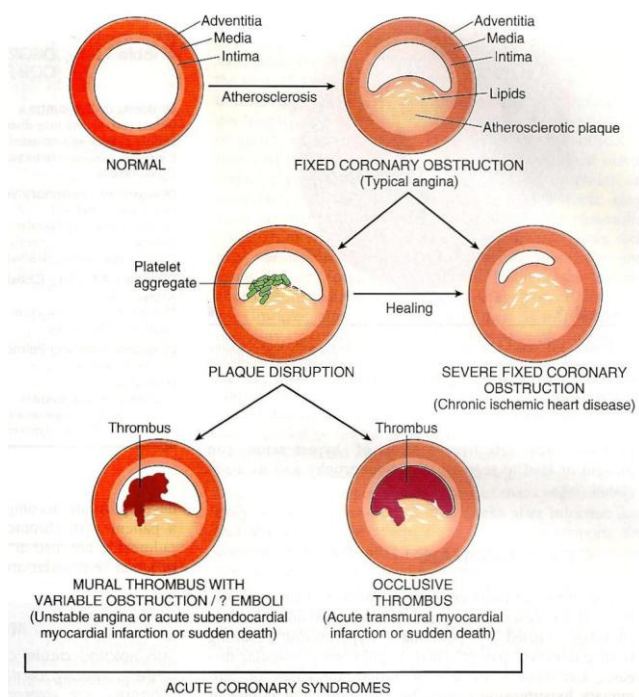


Figura 1 – Representação esquemática de algumas manifestações morfológicas da aterosclerose coronária, suas complicações e síndromes coronárias relacionadas (6).

A aterosclerose é uma designação genérica para o espessamento e perda de elasticidade das paredes das artérias, cuja visão contemporânea da sua patogénese assenta no conceito de “hipótese de resposta ao dano”, que considera a aterosclerose como uma resposta inflamatória crónica da parede arterial, iniciada pelo dano do endotélio, que é promovida por uma panóplia de factores de risco (Figura

2). Portanto, a explicação

fisiopatológica mais recente do EAM engloba uma componente inflamatória (9), (Figura 3), que tem início quando o endotélio expressa moléculas quimiotácticas e de adesão que recrutam leucócitos que, em conjunto com as células endoteliais, promovem, entre outros, a secreção de factores de crescimento e citocinas inflamatórias que favorecem a formação da placa aterosclerótica, e que culmina com a ruptura dessa placa. A disrupção do endotélio vascular e a exposição à corrente sanguínea do centro necrótico rico em lípidos e restos celulares dá início à formação do trombo (10,11,12).

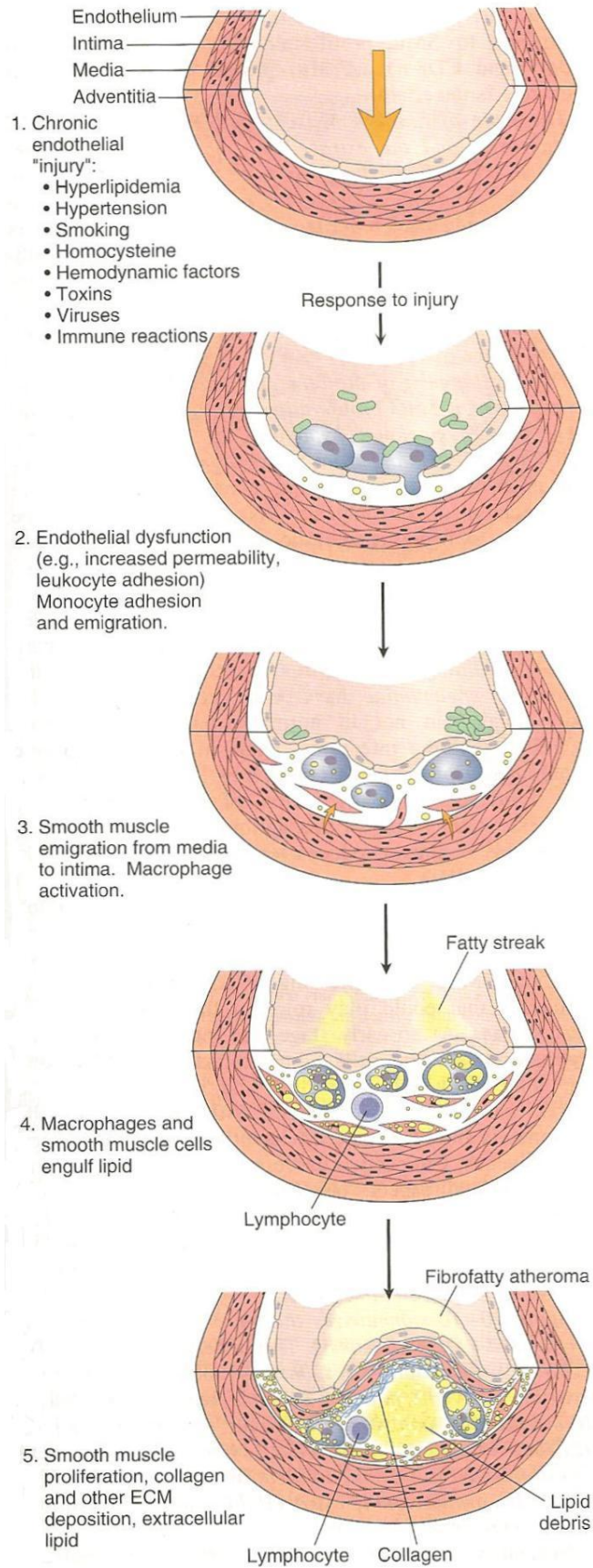


Figura 2 – Etapas da “hipótese de resposta ao dano” (6).

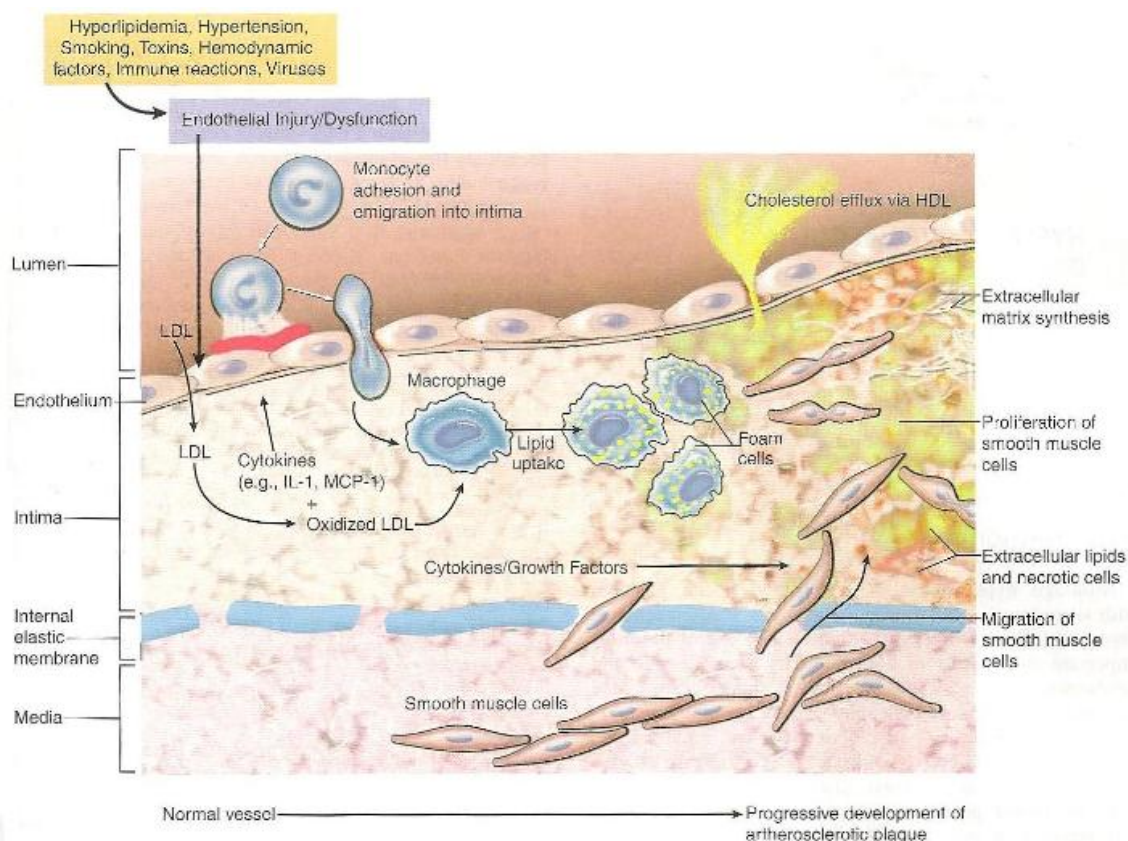


Figura 3 – Diagrama esquemático de seqüência hipotética de eventos e interações celulares na aterosclerose (6).

2.3. A Proteína C-Reactiva

A PCR é uma proteína de fase aguda, não específica, sintetizada pelos hepatócitos em resposta a processos inflamatórios / infecciosos, a danos teciduais e a neoplasias malignas (13), sendo a sua produção modulada fundamentalmente pela IL-6, embora a IL-1 e o FNT-alfa também participem na sua modulação (9). É considerada uma das mais sensíveis, por apresentar características como meia-vida curta – cerca de 19 horas – e valores normais muito baixos – concentração mediana de 0,8 mg/L num adulto jovem, saudável e dador de sangue, sendo um pouco mais alta em não dadores – que, em resposta a estímulos inflamatórios / infecciosos / tumorais, pode atingir valores até dez mil vezes o normal (de 5 µg/L a 500 mg/L). Após um estímulo agudo a sua

elevação é rápida – cerca de 6 horas –, ocorrendo também uma rápida normalização na ausência de estímulo crónico. Portanto, a medição da concentração de PCR na circulação representa a sua taxa de síntese, o que reflecte directamente a intensidade dos processos patológicos que estimulam a sua produção (13).

2.4. A PCR e o EAM

Diversos estudos têm demonstrado que a PCR é um importante indicador de prognóstico em doentes que desenvolvem síndromes coronárias agudas (14). De facto, a sua relação com essas síndromes tem sido evidenciada pela demonstração de que não só a formação da placa ateromatosa, mas também, e principalmente, a sua instabilidade / ruptura e conseqüente / subsequente processo trombótico, são processos inflamatórios (12,15). Essa ideia é reforçada por estudos que comprovam que o processo inflamatório crónico durante o período de doença aterosclerótica coronária estável, e mesmo durante a fase inicial da instabilidade da placa, envolve apenas algumas células inflamatórias, não produzindo um aumento de PCR estatisticamente significativo. No entanto, comparando os valores de PCR de doentes com EAM e com doença coronária estável, os primeiros têm valores mais elevados (15). Além disso, a PCR têm uma dinâmica própria, já que a sua concentração está sempre aumentada após EAM, começando a subir 4-6 horas após o início dos sintomas, atingindo um pico dentro de aproximadamente 50 horas, pico esse que está associado com o prognóstico a curto e longo prazo (16). No que diz respeito ao tempo necessário para a cicatrização das lesões coronárias instáveis, a informação encontrada na literatura é escassa, mas estudos feitos com a PCR indicam uma estabilização em três meses. Portanto, a elevação da PCR traduz o acentuar do processo inflamatório coronário promovido pela ruptura da placa e pelo subsequente processo trombótico característicos do EAM. No entanto, é importante referir que existem estudos que sugerem que infecções agudas estarão associadas a um

aumento transitório no risco de eventos vasculares, incluindo o EAM, embora sem certeza se esse risco transitório estará associado a, por exemplo, alterações na composição da placa devido a uma resposta inflamatória sistémica à infecção (17,18), se é promovido directamente por determinados microrganismos, como a *Chlamydia pneumoniae* (19), ou se será devido ao efeito pró-inflamatório da PCR, formada numa infecção aguda prévia / subjacente, que promoverá a activação do complemento e subsequente toxicidade directa (13,14,16,20).

2.5. Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., EAM e PCR

No CHCB, grande parte dos doentes diagnosticados com EAM são internados na UCI. A determinação da PCR sanguínea é efectuada por rotina analítica do serviço, sendo as colheitas de sangue para análise enviadas para o laboratório da urgência, onde o sangue é centrifugado (Figura 4), para que sejam desprezados os corpos figurados, passando em seguida para o aparelho onde é determinada a PCR (Figura 5). Os resultados são enviados informaticamente para a UCI, sendo registados nos respectivos processos dos doentes, que também estão informatizados.

É importante referir que as medições analíticas são submetidas ao controlo de qualidade interno, através dos critérios de Westgard, e também externo, periodicamente.



Figura 4 – Aparelho utilizado para a centrifugação do sangue no laboratório da urgência do CHCB, E.P.E.



Figura 5 – Aparelho utilizado para determinação dos valores de PCR sanguínea no laboratório da urgência do CHCB, E.P.E.

Este trabalho científico pretende investigar a validade, para a população de doentes internados na UCI do CHCB, E.P.E. com EAM, da premissa, expressa em diversos estudos, que aponta a PCR como um indicador de mortalidade de grande valor nos primeiros 24 meses após EAM (21) e identificar se existem limiares associados a maior gravidade.

3. METODOLOGIA

Realizou-se um estudo de carácter observacional, retrospectivo que consistiu na obtenção de valores de PCR de doentes internados na UCI do CHCB, E.P.E. com o diagnóstico de EAM, no primeiro semestre de 2007, e na pesquisa de evidências de sobrevivência versus óbito durante os 12 meses seguintes ao internamento, com o seu posterior relacionamento.

3.1. Amostra

Foram identificados 54 doentes nas condições acima referidas. Destes, seis foram excluídos uma vez que não foram encontradas quaisquer evidências de sobrevivência ou óbito após o seu internamento na UCI, o que implicou a redução da amostra de estudo para 48 doentes.

3.2. Recolha de Dados

A lista dos doentes obtida incluía o nome, género, idade, número do processo e episódio, data de admissão e data de alta da UCI. A pesquisa foi feita através do programa informático SAM, após ter sido facultada uma senha de acesso (uma vez que o programa tem acesso restrito), pelo número do processo clínico (Figura 6), confirmando-se em seguida os dados que surgiram com os da lista previamente obtida.



Figura 6 – SAM: Programa informático de acesso aos processos clínicos.

Obteve-se o valor mais alto de PCR nas primeiras 48 horas de internamento após o diagnóstico de

EAM e pesquisaram-se evidências de sobrevivência ou óbito nos 12 meses seguintes ao internamento na UCI por EAM, o que implicou que, para um doente internado por

EAM em Janeiro de 2007, o evento fosse pesquisado até Janeiro de 2008, sendo que para outro internado em Março de 2007 o mesmo fosse pesquisado até Março de 2008.

Foi ainda tido em conta a presença de patologias concomitantes que pudessem ter contribuído para o óbito ou que pudessem incrementar os valores de PCR.

3.3. Análise Estatística

Os dados obtidos foram tratados nos programas *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* e *Excel 2007* de forma a poderem ser apresentados neste trabalho científico.

Gráficos circulares e de barras foram utilizados para apresentação da amostra, do follow-up e da média de PCR nos diferentes grupos.

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram utilizadas para a comparação da sobrevivência cumulativa entre doentes com valores de PCR altos e baixos.

O *t-student test* foi aplicado para a determinação da significância estatística da média de PCR nos sobreviventes e nos óbitos.

O *log-rank test* foi aplicado na análise das curvas de Kaplan-Meier, comparando a sobrevivência cumulativa entre os grupos com maior e menor valor de PCR.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Em seguida, foi feita a discussão dos dados, sendo exploradas as semelhanças e/ou diferenças com a bibliografia já disponível e utilizada neste trabalho científico.

4. RESULTADOS

De Janeiro a Junho de 2007, estiveram internados na UCI do CHCB, E.P.E. 54 doentes com o diagnóstico de EAM, dos quais 48 (89%) fizeram parte da amostra deste estudo (Gráfico 4).

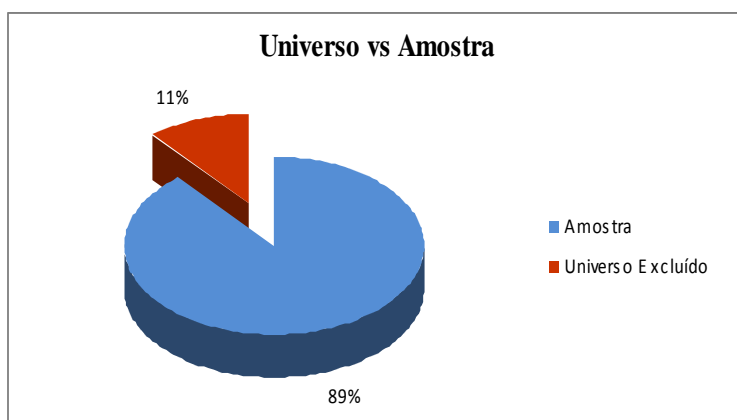


Gráfico 4 – Universo vs Amostra.

A faixa etária dos doentes da amostra foi dos 37 aos 88 anos, sendo que a média de idades foi de 66,65 anos.

No que diz respeito à distribuição por género, 17 (35%) doentes eram do sexo feminino e 31 (65%) do sexo masculino (Gráfico 5).

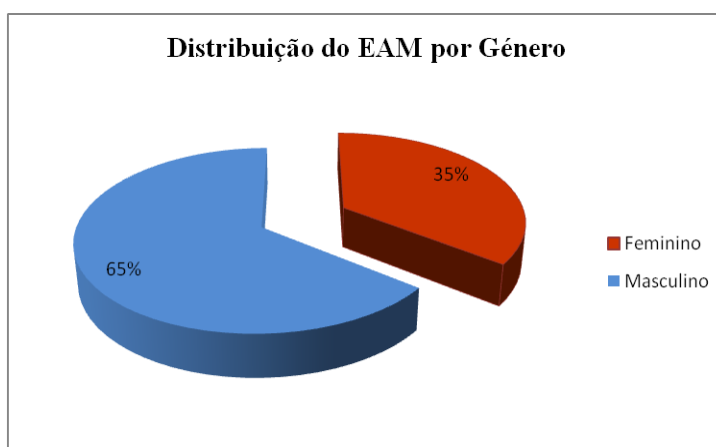


Gráfico 5 – Distribuição do EAM por género na amostra estudada.

Relativamente ao “follow-up”, 42 doentes (84%) sobreviveram ao fim de 12 meses após o internamento na UCI por EAM e 6 (12%) faleceram (Gráfico 6), sendo que dentro dos sobreviventes os homens foram o grupo mais representativo, verificando-se o mesmo no grupo dos óbitos (Gráfico 7), o que seria de esperar, já que é a população masculina que, no geral, sofre mais EAM.

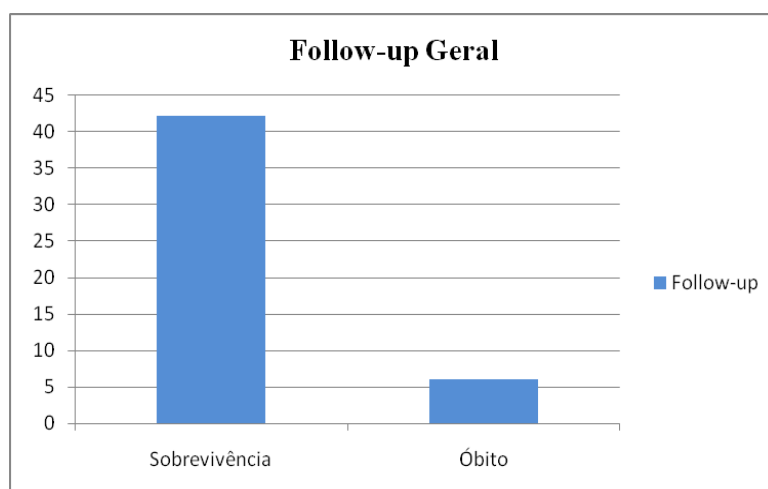


Gráfico 6 – “Follow-up” geral da amostra.

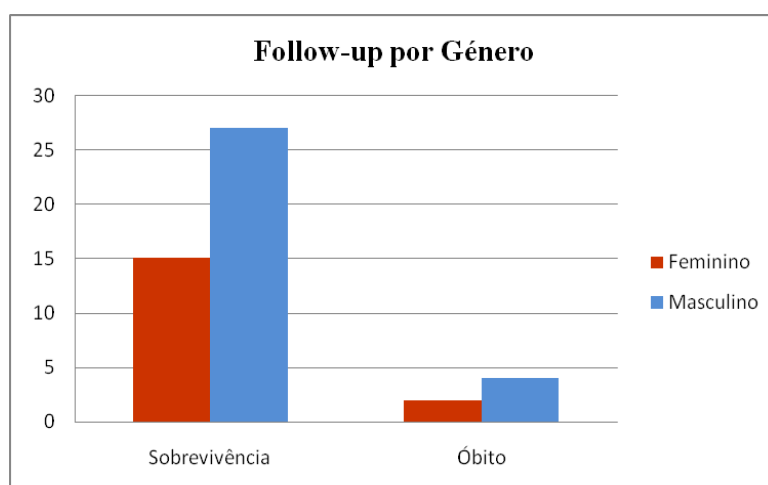


Gráfico 7 – “Follow-up” da amostra por género.

PCR

A estatística descritiva da PCR encontra-se resumida na tabela 3.

PCR (mg/dL)	
Média	5,64
Mediana	2,73
Desvio Padrão	6,65
Mínimo	0,13
Máximo	26,80

Tabela 3 – Estatística descritiva da PCR na amostra.

Durante o “follow-up” dos doentes, constituíram-se dois grupos: os que se encontravam vivos após 12 meses do internamento e aqueles que faleceram ao longo dos 12 meses seguintes ao seu internamento. Comparando a média de PCR do grupo dos sobreviventes com a do grupo dos óbitos, pôde constatar-se que a média é muito superior no segundo grupo – 15,38 – quando comparada com a do primeiro – 4,25 –, revelando esses valores significância estatística (Gráfico 8).

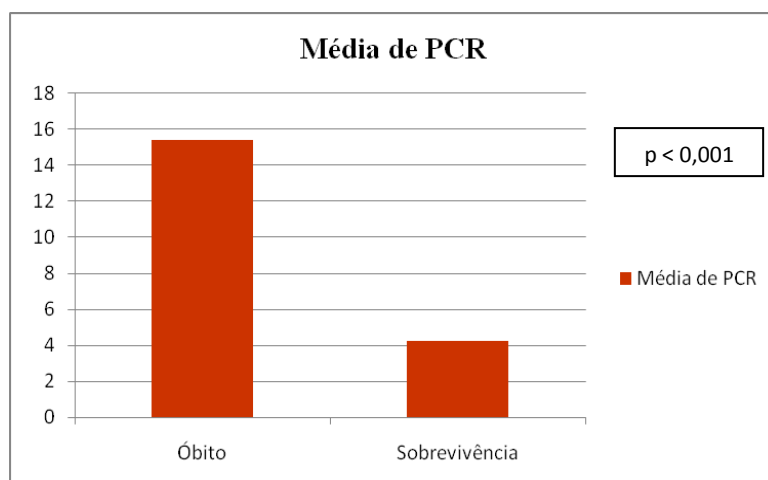


Gráfico 8 – Média da PCR no grupo dos sobreviventes e no dos óbitos.

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram desenhadas com dois pontos de corte, sendo que com o primeiro ponto de corte – 0,75 mg/dL – não foi demonstrada significância estatística entre a sobrevivência cumulativa dos doentes que apresentaram uma PCR igual ou inferior a 0,75 mg/dL e aqueles que apresentaram uma PCR superior a 0,75 mg/dL, apesar da tendência evidenciada no Gráfico 9. Com o segundo ponto de corte – 4 mg/dL – demonstrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência cumulativa dos doentes que apresentaram uma PCR igual ou inferior a 4 mg/dL e aqueles que apresentaram uma PCR superior a 4 mg/dL, sendo a sobrevivência cumulativa superior nos doentes que apresentaram uma $PCR \leq 4$ mg/dL (Gráfico 10).

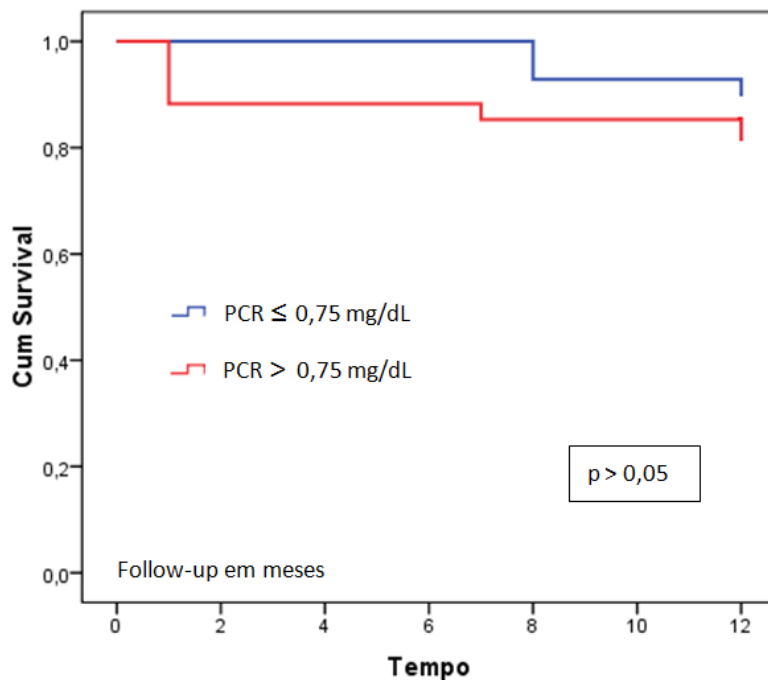


Gráfico 9 – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com ponto de corte de 0,75 mg/dL.

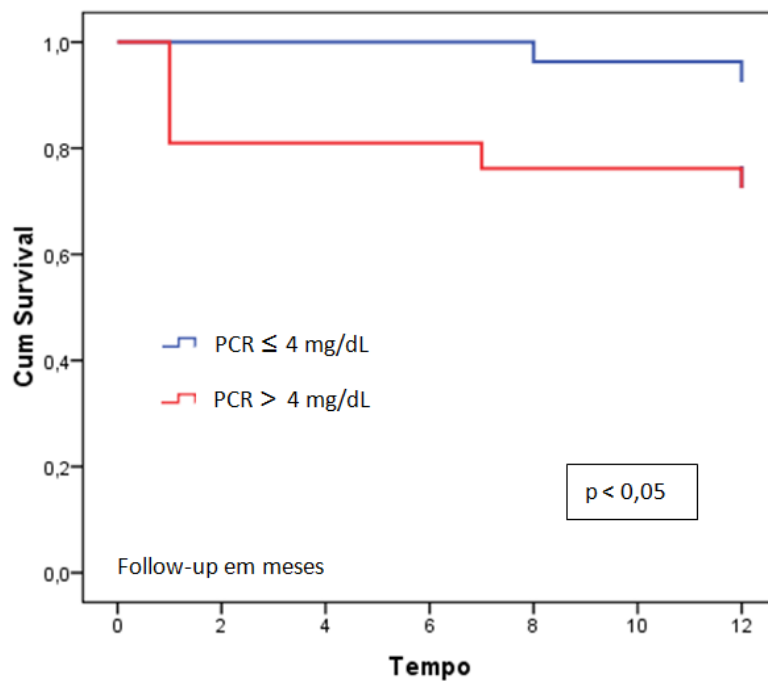


Gráfico 10 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com ponto de corte de 4 mg/dL.

5. DISCUSSÃO E ANÁLISE

Este estudo retrospectivo, observacional pretendeu demonstrar a importância da PCR na determinação do prognóstico (sobrevivência versus óbito) pós-enfarte agudo do miocárdio, independentemente ou em adição a outros factores de risco clássicos.

Foram incluídos no estudo os doentes internados na UCI do CHCB, E.P.E. no primeiro semestre de 2007 com diagnóstico de EAM, tendo sido excluídos apenas 6 doentes, pelas razões apresentadas no capítulo da Metodologia, não havendo uma diferença muito grande entre a amostra e o universo, dentro do período considerado – a amostra representou 89% do universo (Gráfico 4). Portanto, não foram utilizados critérios específicos de inclusão (além do diagnóstico de EAM) ou de exclusão (para além da perda do follow-up). Esta abordagem pretendeu minimizar os viés de selecção e de agrupamento (23).

É importante referir que durante a recolha de dados foram tidos em conta diferentes valores de PCR para o mesmo doente, sendo seleccionado o valor mais alto nas primeiras 48 horas após o diagnóstico de EAM, já que é aproximadamente às 48 horas após o seu início que a PCR atinge o pico (13,21), estando descrito que esse pico prevê poderosamente o resultado / consequência após EAM (13,24). No entanto, porque este é um estudo retrospectivo, não foi investigada a hora exacta do início da sintomatologia no leito dos doentes, pelo que as primeiras 48 horas após o diagnóstico foram uma aproximação do início do EAM, já que as primeiras 48 horas de internamento não representam exactamente as primeiras 48 horas após o início do EAM. Apesar de terem sido considerados, primeiramente, diferentes valores de PCR, a análise é baseada numa única medição de PCR, o que poderia levar à inclusão do erro de aleatorização, diminuindo assim a probabilidade de se encontrar uma associação verdadeira, o que

reduziria o poder estatístico do estudo, (23,25) e não reflectiria as variações ao longo do tempo. No entanto, foram seleccionados valores com concordância interna, ou seja, nas sequências de valores foram seleccionados os mais altos, um para cada doente, dentro do período da análise, que traduziam a sequência lógica fundamentada na literatura. Foi ainda tomada em consideração a presença de patologias concomitantes que pudessem incrementar os valores da PCR e funcionar como geradores de confusão entre duas variáveis supostamente causais, mas que na verdade parte ou mesmo a totalidade do efeito de uma variável é devido à outra (23). Os diagnósticos concomitantes encontrados e que estão descritos na literatura como podendo influenciar o valor da PCR foram: a Diabetes mellitus (um doente) e a Neoplasia maligna da próstata (um doente), ambos dentro do grupo dos que sobreviveram 12 meses após o seu internamento, e a Pneumonia com septicemia (um doente), no grupo dos óbitos. Para além de múltiplas patologias poderem influenciar os níveis séricos de PCR, vários factores de risco cardiovascular podem também fazê-lo, entre os quais a idade, pois com esta aumenta a incidência de patologias subclínicas (26). Além da idade, os hábitos tabágicos, o IMC e o género são também factores de risco cardiovascular que podem incrementar o valor da PCR. No entanto, está documentada a inexistência de grandes alterações no risco relativo de morte por causas cardíacas associadas aos níveis de PCR após o ajuste para a idade, hábitos tabágicos, IMC e género, (27), pelo que esses factores de risco não alteram o valor prognóstico da PCR (8,25). Portanto, a probabilidade de funcionarem como factores de confusão no presente estudo é pequena.

Dos 48 doentes estudados, apenas foram documentados 6 óbitos (Gráfico 6) durante os 12 meses de “follow-up”, sendo que a média de PCR foi muito superior – 15,38 – no grupo dos óbitos, comparativamente com a média no grupo dos sobreviventes – 4,25 –,

revelando esses valores significância estatística após a aplicação do *t-student test* (Gráfico 8).

No Gráfico 5, pode constatar-se que uma maior percentagem de doentes do sexo masculino teve EAM, o que está de acordo com os dados estatísticos conhecidos, embora essa premissa seja considerada verdadeira apenas antes da menopausa (28). No que diz respeito à mortalidade por género, apesar de terem morrido mais homens ao longo dos 12 meses de “follow-up”, não se verifica uma grande diferença em termos proporcionais, já que das 17 mulheres que tiveram EAM morreram 2, sendo que só faleceram 4 dos 31 homens (Gráfico 7), defendendo estudos recentes que a mortalidade após EAM é mais alta no sexo feminino (29).

No CHCB, o ponto de corte que define a concentração sérica normal da PCR é 0,75 mg/dL. No Gráfico 9, estão representadas as curvas de Kaplan-Meier, que são curvas de sobrevivência, com um ponto de corte de 0,75 mg/dL, sendo evidenciada uma tendência de sobrevivência, embora sem significância estatística ($p > 0,05$). Para os dados analisados neste estudo, a significância estatística foi demonstrada com um ponto de corte de 4 mg/dL – $p < 0,05$, após a aplicação do *log-rank* –, sendo que a sobrevivência cumulativa foi superior nos doentes que apresentaram uma $PCR \leq 4$ mg/dL. Não existe um ponto de corte universal. Na pesquisa bibliográfica efectuada foram encontrados diferentes pontos de corte, embora nenhum tenha sido superior a 1,5 mg/dL (7). Num estudo onde foi utilizado um ponto de corte de 0,3 mg/dL, chegou mesmo a reconhecer-se que a sensibilidade de previsão de eventos cardíacos futuros, como morte cardíaca ou EAM, aumenta para 100% com valores de $PCR > 1,0$ mg/dL (30). Aliás, num artigo publicado em 2000 é reconhecido que apesar de existirem muitos estudos que demonstram que níveis elevados de PCR estão associados a um risco aumentado de eventos cardíacos, a informação disponível é escassa no que diz respeito à relação entre

os níveis de PCR e a mortalidade a longo prazo por doença coronária arterial instável (27), ficando evidenciada a necessidade de se realizarem mais investigações nesta área. Outro aspecto a ter em conta será a validação da PCR como factor de prognóstico na população portuguesa, pois existe uma investigação científica feita na população chinesa que indica que apesar de os valores de PCR apresentarem os mesmos níveis que as populações ocidentais, há uma mortalidade divergente, podendo o grupo étnico desempenhar um papel crucial (25), pelo que não será absurdo procurar um ponto de corte ajustado à população portuguesa, que possa ser um bom indicador de prognóstico de mortalidade. Além disso, é preciso ter em consideração as diferenças na metodologia de determinação da PCR, bem com as calibrações das medições, pois alguns estudos tecem as suas considerações com base em valores de PCR de alta sensibilidade (25,31), e no CHCB as determinações de PCR dos doentes internados na UCI são feitas no laboratório da urgência, que não faz determinações da PCR de alta sensibilidade.

6. CONCLUSÕES

A realização deste estudo científico permitiu constatar a importância que tem o pico de PCR pós-enfarte agudo do miocárdio na previsão do prognóstico (sobrevivência versus óbito), tal como se encontra descrito na literatura, aplicada no contexto da população internada na UCI do CHCB, E.P.E. Mesmo que sem significância estatística, para um ponto de corte suportado bibliograficamente e que está de acordo com o valor de normalidade da PCR no CHCB, foi demonstrada uma tendência de sobrevivência que favorece a premissa citada, sendo que a significância estatística foi atingida com um ponto de corte mais elevado.

Este trabalho científico pretendeu ir de encontro aos anseios do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares da Direcção-Geral da Saúde de 2006, que sugere a elaboração de estudos na área da doença coronária em Portugal, incluindo investigações de formas de avaliação do risco cardiovascular projectado, já que a tendência da população portuguesa nos próximos anos é o envelhecimento, estando por isso aumentado o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo o EAM.

Actualmente, existem estudos com amostras mais substanciais e com um “follow-up” maior (8,14,22), mas é importante encontrar um ponto de corte ajustado à população nacional, já que se encontra descrita a possibilidade do grupo étnico poder ter influência na relação PCR-mortalidade, que auxilie na estratificação do risco, com o objectivo de se implementarem medidas, como por exemplo uma terapia mais agressiva ou a modificação de factores de risco, atempadamente, nos doentes que têm maior risco, de forma a diminuir a sua mortalidade precoce. Isto porque não é a simples elevação da

PCR que se relaciona com um maior risco, mas sim uma elevação significativa, que poderá indicar formas de EAM mais graves ou o desenvolvimento de complicações.

Poder-se-á, eventualmente, criar um sistema de pontuação de acordo com intervalos de PCR sérica, com o objectivo de estratificar os doentes numa escala de risco de probabilidade de mortalidade, escala essa que poderá integrar um sistema de avaliação de risco com diferentes marcadores / indicadores.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004. [Online]. 2004 [citado 2009?]; Disponível em:
URL:http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
2. Instituto Nacional de Estatística. As Causas de Morte em Portugal. [Online]. 2000 [citado 2002 Jan 24]; Disponível em:
URL:http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUE_Sdest_boui=70987&DESTAQUESmodo=2.
3. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. [Online] 2006 [citado 2007 Jan 05]; Disponível em:
URL:<http://www.dgs.pt/default.aspx>.
4. PL A, PJ N. Vigilância epidemiológica da ocorrência de enfarte agudo do miocárdio numa população de utentes de centros de saúde. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 2003 2003;19:239-46.
5. Instituto Nacional de Estatística. Anuário Estatístico de Portugal 2007. [Online]. 2008 [citado 2008 Dez 30]; Disponível em:
URL:http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUE_Sdest_boui=11074072&DESTAQUESmodo=2.
6. Kumar V, Cotran, RS, Robbins SL. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Filadélfia: Saunders; 2003.
7. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999 Nov 9;100(19):1958-63.

8. de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, et al. The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002 Jun;23(12):960-6.
9. May A, Wang TJ. Evaluating the role of biomarkers for cardiovascular risk prediction: focus on CRP, BNP and urinary microalbumin. *Expert Rev Mol Diagn* 2007 Nov;7(6):793-804.
10. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994 Jan;89(1):36-44.
11. Verheye S, De Meyer GR, Van Langenhove G, Knaapen MW, Kockx MM. In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition. *Circulation* 2002 Apr 2;105(13):1596-601.
12. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 Jul 17;104(3):365-72.
13. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003 Jun;111(12):1805-12.
14. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999 Apr;42(1):240-5.
15. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002 Nov;43(6):607-19.

16. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999 Dec 20;190(12):1733-40.
17. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997 Dec 2;96(11):4095-103.
18. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 May;31(6):1217-25.
19. Moazed TC, Campbell LA, Rosenfeld ME, Grayston JT, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Infect Dis* 1999 Jul;180(1):238-41.
20. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997 Jan 7;95(1):97-103.
21. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996 Sep;17(9):1345-9.
22. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002 Apr 16;105(15):1760-3.
23. Jekel JF, Katz DL, Elmore JJ. *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 4th ed. Orlando: WB Saunders; 2001.

24. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982 Mar;47(3):239-43.
25. Yen ML, Yang CY, Yen BL, Ho YL, Cheng WC, Bai CH. Increased high sensitivity C-reactive protein and neutrophil count are related to increased standard cardiovascular risk factors in healthy Chinese men. *Int J Cardiol* 2006 Jun 16;110(2):191-8.
26. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000 Jul;46(7):934-8.
27. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1139-47.
28. Hong MK, Cho SY, Hong BK, Chang KJ, Mo-Chung I, Hyoung-Lee M, et al. Acute myocardial infarction in the young adults. *Yonsei Med J* 1994 Jun;35(2):184-9.
29. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation* 2007 Feb 20;115(7):823-6.
30. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994 Aug 18;331(7):417-24.
31. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001 Mar;47(3):403-11.

ANEXOS

A N E X O 1

Centro
Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

ENVIADO A
Núcleo
Investigação
27 FEV. 2009

Parecer:	Despacho: <u>ca</u> autorizado HP 10.02.2009
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 26/2009 - "De que forma a PCR ajuda na determinação do prognóstico em doentes pós-enfarte agudo do miocárdio"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Núcleo de Investigação	N.º 31/NI Data 06/02/2009
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Graciete Denise do Carmo Barreto Santos, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "De que forma a PCR ajuda na determinação do prognóstico em doentes pós-enfarte agudo do miocárdio", a realizar na UCI Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: -----</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processo clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>pesteiris</i></p> <p>P^{lo} Núcleo de Investigação <i>Rosa Saraiva</i> (D^{ra} Rosa Saraiva)</p>	