

Dissertação de Tese de Mestrado

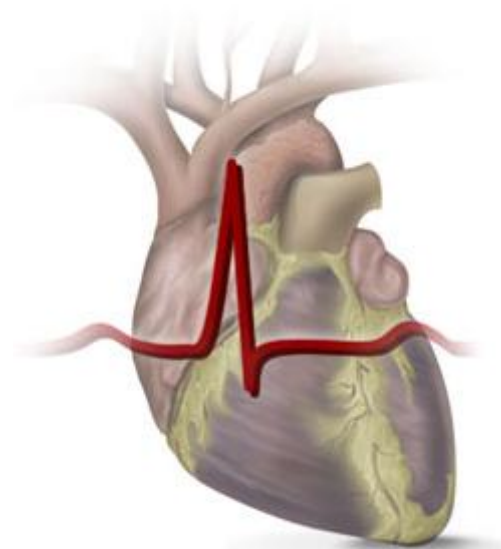
O Risco e a Hemorragia no Tratamento e Prognóstico dos doentes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST

Investigador:

Tiago Resende de Almeida
6º Ano Mestrado Integrado de Medicina

Orientador:

Dr. Aníbal Albuquerque
Especialista em Cardiologia



O Risco e a Hemorragia no Tratamento e Prognóstico dos doentes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

TIAGO RESENDE DE ALMEIDA

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Aluno Nº 051001148

Morada: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto Portugal

Endereço Electrónico: lmed05148@icbas.up.pt

ORIENTADOR

Dr. Aníbal António Braga de Albuquerque

- Chefe de serviço de Cardiologia - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho
- Professor auxiliar convidado - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Risk and Bleeding in the Treatment and Prognosis of Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation

Almeida, TR

ABSTRACT

Introduction: The standard treatment of Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation involves early coronary catheterization in patients with moderate to high risk. "Aggressive" treatment of these patients increases the risk of bleeding.

Aims: To evaluate (1) the association between ischemic and hemorrhagic risks and therapeutic decision (invasive vs conservative approach) and (2) the impact of this decision and bleeding complications in the prognosis of patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation.

Methods: The association between ischemic (GRACE score) and bleeding (score derived from the ACUITY and HORIZONS-AMI trials) risks and coronary catheterization within 72 hours and during hospitalization was evaluated in 371 patients admitted to the Coronary Unit of the Vila Nova Gaia / Espinho Hospital Center. Hemorrhagic risk factors independently associated with catheterization were identified by logistic regression. Cox regression analysis was used to evaluate the association between bleeding and therapeutic decision and the composite endpoint of death, stroke, unplanned revascularization and stroke at 6 months.

Results: I found an inverse relationship between catheterization within 72 hours and the degree of ischemic ($p < 0.001$) and bleeding risks ($p < 0.001$, $p = 0.001$ after adjustment for ischemic risk). Advanced age and anemia at presentation were factors independently associated with a lower proportion of coronary catheterization ($p = 0.012$ and $p = 0.020$ respectively). Major and minor bleeding were independently associated with an increased *hazard* of adverse events at 6 months (*hazard ratio* = 2.86, $p = 0.06$ and *hazard ratio* = 3.39, $p = 0.036$ respectively). Catheterization within 72 hours was associated with a reduction in the *hazard* of those events (*hazard ratio* = 0.49, $p = 0.041$).

Conclusion: Bleeding is a common complication in the treatment of Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation, with significant impact on therapeutic decisions and prognosis.

Keywords: Acute Coronary Syndrome • Myocardial Infarction • Bleeding • Prognosis • Risk

O Risco e a Hemorragia no Tratamento e Prognóstico dos doentes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST

Almeida, TR*

RESUMO

Introdução: O tratamento padrão da Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST envolve o cateterismo coronário precoce nos doentes de risco moderado a alto. O tratamento “agressivo” destes doentes aumenta o risco de hemorragia.

Objectivos: Avaliar (1) a associação entre os riscos isquémico e hemorrágico e a decisão terapêutica (abordagem invasiva vs conservadora) e (2) o impacto dessa decisão e das complicações hemorrágicas no prognóstico dos doentes com Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST.

Metodologia: Foi avaliada a associação entre os riscos isquémico (Score GRACE) e hemorrágico (Score derivado dos ensaios AUCITY e HORIZONS-AMI) e a realização de cateterismo coronário nas primeiras 72 horas e durante o internamento em 371 doentes internados na Unidade Coronária do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho. Factores de risco hemorrágico independentemente associados à realização de cateterismo foram identificados por regressão logística. A regressão de Cox foi utilizada para avaliar a associação entre hemorragia e estratégia terapêutica e o endpoint composto por morte, enfarte, revascularização não programada e acidente vascular cerebral a 6 meses.

Resultados: Foi encontrada uma relação inversa entre cateterismo nas primeiras 72 horas e o grau de risco isquémico ($p < 0.001$) e hemorrágico ($p < 0.001$; $p = 0.001$ após ajuste para o risco isquémico). Idade avançada e anemia à apresentação foram factores independentemente associados a proporções inferiores de cateterismo coronário ($p = 0.012$ e $p = 0.020$ respectivamente). Hemorragias *minor* e *major* foram independentemente associadas a um *hazard* aumentado de eventos adversos a 6 meses (*Hazard ratio* = 2.86, $p = 0.06$ e *Hazard ratio* = 3.39, $p = 0.036$, respectivamente), enquanto cateterismo nas primeiras 72 horas esteve associado a uma redução do *hazard* desses eventos (*Hazard ratio* = 0.49, $p = 0.041$).

Conclusões: A hemorragia é uma complicação frequente no tratamento da Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do segmento ST, com impacto significativo na decisão terapêutica e no prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome Coronária Aguda • Enfarte do miocárdio • Hemorragia • Prognóstico •

* Aluno do 6º do Mestrado Integrado de Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
E-mail: lmed05148@icbas.up.pt

INTRODUÇÃO

A Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento-ST (SCA-SEST) abrange um grupo heterogêneo de doentes com diferentes níveis de risco em termos de morte e eventos cardíacos recorrentes, que poderão beneficiar ou não de terapia de revascularização precoce. Na maioria dos casos é necessária a decisão entre uma abordagem invasiva precoce (recurso a coronariografia até 72 horas) ou uma abordagem conservadora inicial (na qual a coronariografia é reservada a casos de isquemia recorrente ou provas funcionais de alto risco, a despeito do tratamento médico adequado)¹. Apesar de diversos ensaios clínicos terem demonstrado que quanto maior o risco isquémico de base, maior o benefício de uma abordagem invasiva precoce², dados de registos revelam que, na prática clínica corrente, existe uma relação inversa entre a taxa de angiografia coronária (e revascularização subsequente) e o estatuto de risco dos doentes com SCA-SEST^{3,4}.

O tratamento “agressivo” da SCA-SEST tem contribuído para a redução das taxas de morte e eventos isquémicos recorrentes. No entanto, a combinação de potentes fármacos antitrombóticos e procedimentos invasivos resultou, também, no aumento do risco de complicações hemorrágicas^{5,6}. Até recentemente a hemorragia era considerada uma complicação inevitável e benigna do tratamento da SCA-SEST. Entretanto, tem-se acumulado evidência que demonstra que as complicações hemorrágicas têm um forte impacto no prognóstico, estando associadas a um risco superior de morte e eventos adversos não fatais (como enfarte recorrente do miocárdio, revascularização não programada e acidente vascular cerebral (AVC)) a curto e a longo prazo⁶⁻¹¹. Estes dados sugerem que o recurso a estratégias terapêuticas associadas a menor risco hemorrágico pode contribuir para melhorar o prognóstico dos doentes com SCA-SEST¹²⁻¹³.

Os factores de risco isquémico e hemorrágico sobrepõem-se consideravelmente, fazendo com

que os doentes com alto risco isquémico corram também um alto risco de complicações hemorrágicas. Isto poderá ajudar a explicar, pelo menos de forma parcial, as menores taxas de cateterismo cardíaco descritas em doentes de alto risco isquémico. Assim sendo, o presente estudo tem por objectivos avaliar: (1) a associação entre os riscos isquémico e hemorrágico e a decisão terapêutica (abordagem invasiva vs conservadora) nos doentes com SCA-SEST; (2) o impacto da abordagem terapêutica e das complicações hemorrágicas no prognóstico a 6 meses destes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Caso-controlo.

Amostra

371 doentes internados por SCA-SEST na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários do Centro Hospitalar de Vila de Nova de Gaia / Espinho durante os anos de 2008 e 2009.

Recolha de dados e definições

Os dados foram inicialmente obtidos a partir da consulta dos processos clínicos (escrito e electrónico). Para cada doente foram registados parâmetros demográficos, factores de risco e antecedentes cardiovasculares, características clínicas à apresentação, dados laboratoriais relevantes, tratamentos efectuados, perdas sanguíneas clinicamente evidentes e dados relativos ao prognóstico.

Os doentes foram estratificados quanto ao risco isquémico (baixo, moderado ou alto) de acordo com o *score* de risco GRACE¹⁴ e quanto ao risco hemorrágico (baixo, moderado, alto ou muito alto) de acordo com o *score* de risco hemorrágico derivado dos ensaios ACUTY e

HORTZONS-AMI¹⁵. As complicações hemorrágicas foram definidas e classificadas de acordo com o sistema de classificação TIMI¹². Assim, hemorragia *major* foi definida como ocorrência de hemorragia intra-craniana ou perda de sangue clinicamente evidente associada a descida da hemoglobina ≥ 5 g/dL; hemorragia *minor* foi definida como perda de sangue clinicamente evidente associada a descida da hemoglobina ≥ 3 e < 5 g/dL ou descida da hemoglobina ≥ 4 g/dL sem perda de sangue clinicamente evidente; hemorragia mínima foi definida como perda de sangue clinicamente evidente não associada a descida da hemoglobina ≥ 3 g/dL. Na análise dos resultados não foram consideradas as complicações hemorrágicas que ocorreram após cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG). Anemia foi definida como valor de hemoglobina < 13 g/dL no homem e < 12 g/dL na mulher. Disfunção renal foi definida como creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl no homem e $> 0,9$ mg/dL na mulher. Elevação dos marcadores de necrose miocárdica à apresentação foi definido como troponina I sérica $> 0,03$ ng/mL.

O impacto das variáveis em estudo sobre o prognóstico foi avaliado estabelecendo um *endpoint* composto por morte, re-enfarte, revascularização não programada e AVC a 6 meses (180 dias). Os doentes que não dispunham no seu processo clínico de dados relativos ao prognóstico foram contactados por via telefónica para (1) apresentação sucinta do projecto, (2) obtenção de consentimento para a participação no estudo e (3) obtenção dos dados prognósticos em falta.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e comparadas com o teste t de Student para amostras independentes. Variáveis categóricas foram descritas sob a forma de número e proporção e comparadas pelo teste de Qui-quadrado.

Para avaliar o impacto do risco hemorrágico na decisão entre uma abordagem invasiva ou conservadora foram usadas duas estratégias. Em primeiro lugar foi avaliada a associação entre os grupos de risco hemorrágico e o cateterismo nas primeiras 72 horas, antes e após ajuste para o *score* de risco isquémico de GRACE. Em segundo lugar foi avaliada a associação entre factores de risco hemorrágico consistentemente descritos na literatura (idade avançada, sexo feminino, disfunção renal, anemia e baixa pressão arterial sistólica à apresentação)^{5,6,8,10} e o cateterismo nas primeiras 72 horas. Para isso foram usados dois modelos de regressão logística: o primeiro pretendia identificar factores preditivos independentes da estratégia terapêutica usando como variáveis independentes os antecedentes e características clínico-laboratoriais à apresentação (excluindo os factores de risco de hemorragia) e como variável dependente o cateterismo nas primeiras 72 horas; no segundo modelo foram incluídas as variáveis em estudo, ajustando para os factores preditivos anteriormente identificados. Estratégias semelhantes foram usadas para avaliar a associação entre o risco hemorrágico e o cateterismo coronário durante todo o período de internamento.

Para avaliar o impacto da abordagem terapêutica e das complicações hemorrágicas no prognóstico a 6 meses foram desenvolvidos diversos modelos estatísticos. O primeiro modelo identifica factores demográficos, características clínico-laboratoriais e co-intervenções independentemente associadas ao *endpoint* por regressão logística. Estas variáveis foram, depois, incluídas num modelo de regressão de Cox que avalia a associação entre complicações hemorrágicas e cateterismo nas primeiras 72 horas (variáveis independentes) e o *endpoint* (variável dependente). Modelos semelhantes foram obtidos substituindo cateterismo nas primeiras 72 horas por cateterismo durante o internamento. Como a hemorragia associada à CABG pode ser um factor confundidor importante, a análise foi

repetida após a exclusão de doentes submetidos a CABG.

A análise estatística foi efectuada recorrendo ao programa *PASW Statistics 17 for Windows*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes.

Ética

O presente projecto de investigação foi aprovado pelo Conselho de Ética do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho.

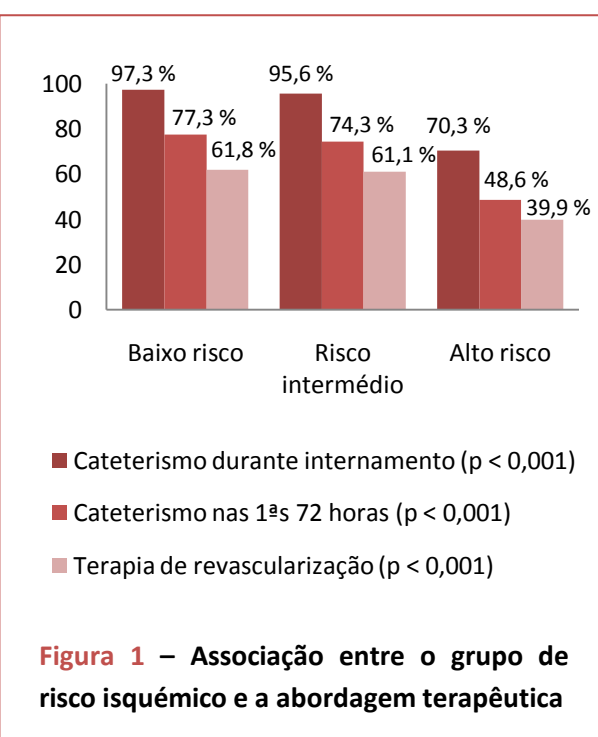
RESULTADOS

Caracterização da Amostra

A amostra em estudo é constituída por 371 doentes internados por SCA-SEST na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho durante os anos de 2008 e 2009. Destes, 153 (41,2%) desenvolveram complicações hemorrágicas não relacionadas com CABG durante o internamento. As características dos doentes que desenvolveram complicações hemorrágicas em comparação com aqueles que não desenvolveram são apresentadas na **Tabela I**. Os doentes que desenvolveram complicações hemorrágicas apresentavam mais frequentemente antecedentes de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca e menos frequentemente antecedentes de obesidade ou anemia à apresentação. Para além disso, estes doentes foram mais frequentemente tratados com inibidores da Gp IIb/IIIa e submetidos a cateterismo, revascularização por intervenção coronária percutânea e transfusão de sangue durante o internamento.

Associação entre risco isquémico e abordagem terapêutica

Analizando a relação entre o risco isquémico e a abordagem terapêutica verificou-se uma relação inversa entre o grau de risco isquémico e o recurso a estratégias de tratamento mais invasivas, ou seja, foram os doentes de maior risco isquémico aqueles que foram menos vezes submetidos a cateterismo coronário e revascularização subsequente (**Figura 1**).



Associação entre risco hemorrágico e estratégia terapêutica

A **Tabela II** apresenta a associação entre os grupos de risco hemorrágico e a proporção de doentes submetidos a cateterismo cardíaco nas primeiras 72 horas. A proporção de doentes submetidos a cateterismo nas primeiras 72 horas foi superior em doentes com baixo risco hemorrágico, diminuindo à medida que o risco hemorrágico aumentava (p para tendência < 0,001), com excepção do grupo de alto risco (OR = 0,63; p = 0,217). Esta associação entre risco hemorrágico e cateterismo nas primeiras 72 horas manteve-se mesmo após ajuste para o

Tabela I – Características da amostra de acordo com o estatuto de hemorragia

		Sem complicações hemorrágicas 218 (58,8%)	Com complicações hemorrágicas 153 (41,2%)	Total	p
Características Demográficas	Género feminino	65 (29,8%)	42 (27,5%)	107 (28,8%)	0,621
	Idade (anos)	67,1 (± 11,2)	65,9 (± 12,4)	66,6 (± 11,7)	0,322
Factores de Risco Cardiovasculares	Diabetes	73 (33,5%)	49 (32,0%)	122 (32,9%)	0,768
	Hipertensão arterial	162 (74,3%)	127 (83,0%)	289 (77,9%)	0,047
	Dislipidemia	143 (65,6%)	96 (62,7%)	239 (64,4%)	0,572
	Tabagismo activo	52 (23,9%)	34 (22,2%)	86 (23,2%)	0,714
	Obesidade*	56 (28,9%)	25 (17,7%)	81 (24,2%)	0,019
Antecedentes Cardiovasculares	Angina estável	61 (28,0%)	42 (27,5%)	103 (27,8%)	0,911
	EAM	74 (33,9%)	44 (28,8%)	118 (31,8%)	0,291
	ICP / CABG	59 (27,1%)	41 (26,8%)	100 (27,0%)	0,955
	IC	57 (26,1%)	24 (29,6%)	81 (21,8%)	0,016
	IRC	36 (16,5%)	19 (12,4%)	55 (14,8%)	0,274
	DAP	15 (6,9%)	10 (6,5%)	25 (6,7%)	0,896
	AVC / AIT	27 (12,4%)	17 (11,1%)	44 (11,9%)	0,709
Características clínico laboratoriais à apresentação	Frequência cardíaca (min ⁻¹)	80,5 (± 22,1)	79,9 (± 19,1)	80,3 (± 21,3)	0,770
	PAS (mmHg)	144,1 (± 28,4)	145,3 (± 28,8)	144,6 (± 28,5)	0,681
	IC	55 (25,2%)	44 (28,8%)	99 (26,7%)	0,449
	Depressão do segmento ST	82 (37,6%)	71 (46,4%)	153 (41,2%)	0,090
	Elevação dos MNM	170 (78,0%)	119 (77,8%)	289 (77,9%)	0,963
	Disfunção renal	56 (25,7%)	29 (19,0%)	85 (22,9%)	0,129
	Anemia	73 (33,5%)	36 (23,5%)	109 (29,4%)	0,038
Risco isquémico	Baixo	67 (30,7%)	43 (28,1%)	110 (29,6%)	0,718
	Médio	63 (28,9%)	50 (32,7%)	113 (30,5%)	
	Alto	88 (40,4%)	60 (39,2%)	148 (39,9%)	
Tratamentos efectuados	Inibidores da Gp IIb/IIIa [‡]	15 (6,9%)	30 (19,9%)	45 (12,2%)	< 0,001
	Cateterismo nas primeiras 72 horas	135 (61,9%)	106 (69,3%)	241 (65,0%)	0,144
	Cateterismo durante internamento	180 (82,6%)	139 (90,8%)	319 (86,0%)	0,024
	Revascularização	96 (44,0%)	100 (65,4%)	196 (52,8%)	< 0,001
	ICP	62 (28,4%)	78 (51,0%)	110 (37,7%)	< 0,001
	CABG	34 (15,6%)	22 (14,4%)	56 (15,1%)	0,501
	Transfusão	18 (8,3%)	28 (18,3%)	46 (12,4%)	0,004
Diagnóstico final	Angina instável	71 (32,6%)	47 (30,7%)	118 (31,8%)	0,706
	EAM sem Elevação do ST	147 (67,4%)	106 (69,3%)	253 (68,2%)	

EAM = Enfarte agudo do miocárdio; ICP = Intervenção coronária percutânea; CABG = Cirurgia de revascularização miocárdica; IC = Insuficiência cardíaca; IRC = Insuficiência renal crónica; DAP = Doença arterial periférica; AVC / AIT = Acidente vascular cerebral / Acidente isquémico transitório; PAS = Pressão arterial sistólica; MNM = Marcadores de necrose miocárdica

* Missing = 36; [‡] Missing = 2

score de risco isquémico (p para tendência = 0,001). Resultados idênticos foram obtidos substituindo cateterismo nas primeiras 72 horas por cateterismo durante o internamento (dados não apresentados).

A associação entre os factores de risco hemorrágico e o cateterismo nas primeiras 72 horas é apresentada na **Tabela III**. Os doentes que não foram submetidos a cateterismo nas primeiras 72 horas apresentavam mais

frequentemente idade avançada, sexo feminino e anemia e disfunção renal à apresentação. No entanto, após ajuste para possíveis factores confundidores, apenas idade avançada e anemia à apresentação foram factores preditivos independentes de uma abordagem mais conservadora (p = 0,012 e 0,020 respectivamente). Resultados idênticos foram obtidos substituindo cateterismo nas primeiras 72 horas por cateterismo durante o internamento (dados não apresentados).

Tabela II – Associação entre o risco hemorrágico e o cateterismo nas primeiras 72 horas, antes e após ajuste para o score de risco GRACE

		Cateterismo nas primeiras 72 horas n (%)	Odds Ratio não ajustado (IC a 95%)	p	p para tendência	Odds Ratio ajustado [‡] (IC a 95%)	p	p para tendência
Risco de hemorragia	Baixo*	101/123 (82,1)	1,0		< 0,001	1,0		0,001
	Moderado	57/89 (64,0)	0,39 [0,21-0,73]	0,003		0,46 [0,24-0,88]	0,021	
	Alto	43/58 (74,1)	0,63 [0,30-1,32]	0,217		0,82 [0,37-1,82]	0,630	
	Muito alto	40/101 (39,6)	0,14 [0,08-0,26]	< 0,001		0,24 [0,11-0,51]	< 0,001	
* Referência								
‡ OR ajustado para o score de risco de GRACE								

Tabela III – Associação entre factores de risco hemorrágico e cateterismo nas primeiras 72 horas

	Odds Ratio (IC a 95%)	p	Odds Ratio ajustado* (IC a 95%)	p
Idade , por aumento de 1 ano	0,94 (0,93-0,97)	< 0,001	0,97 (0,94-0,99)	0,012
Sexo feminino	0,52 (0,33-0,83)	0,006	0,86 (0,49-1,54)	0,608
Disfunção renal	0,29 (0,15-0,42)	< 0,001	0,68 (0,36-1,30)	0,241
Anemia	0,28 (0,45-0,18)	< 0,001	0,53 (0,31-0,91)	0,020
Pressão Arterial Sistólica , por aumento de 1 mmHg	1,00 (0,99-1,00)	0,396	1,00 (0,99-1,01)	0,863
* OR ajustado para antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca prévia e insuficiência cardíaca à apresentação.				

Complicações hemorrágicas

Dos 371 doentes que compõem a amostra, 117 (31,5%) desenvolveram hemorragia mínima, 28 (7,5%) hemorragia minor e 8 (2,2%) hemorragia major (**Tabela IV**). O local de acesso vascular foi a origem mais frequente das complicações hemorrágicas.

Associação entre as complicações hemorrágicas e a estratégia terapêutica e o prognóstico a 6 meses

A **Tabela V** apresenta os resultados da regressão de Cox para a associação entre o cateterismo nas primeiras 72 horas e as complicações hemorrágicas (variáveis independentes) e o *endpoint* composto por morte, re-enfarte, AVC e revascularização não programada a 6 meses (variável dependente). A incidência destes eventos foi significativamente superior em doentes com complicações hemorrágicas de gravidade crescente ($p = 0,014$). Após ajuste para potenciais factores confundidores o *hazard* para morte, re-enfarte,

AVC ou revascularização não programada a 6 meses foi significativamente superior em doentes com hemorragia *minor* (*Hazard Ratio* (HR) ajustado = 2,86, $p = 0,006$) ou *major* (HR ajustado = 3,39, $p = 0,036$), comparativamente aos doentes que não desenvolveram complicações hemorrágicas. Para além disso, o *hazard* para os eventos adversos aumentou de forma significativa para graus crescentes de gravidade de hemorragia, mesmo após o ajuste para potenciais factores confundidores (p para tendência = 0,018).

A incidência de eventos adversos foi superior em doentes não cateterizados nas primeiras 72 horas, mesmo após ajuste para potenciais factores confundidores (HR ajustado = 0,49, $p = 0,041$). Resultados idênticos foram obtidos substituindo cateterismo nas primeiras 72 horas por cateterismo durante internamento. Da mesma forma, a adição de transfusão sanguínea aos modelos, ou a exclusão de doentes com hemorragia relacionada a CABG, não alteraram os resultados de forma significativa (dados não apresentados).

Tabela IV – Complicações hemorrágicas por local de origem e gravidade

	Hemorragia Mínima 117 (31,5%)	Hemorragia <i>Minor</i> * 28 (7,5%)	Hemorragia <i>Major</i> 8 (2,2%)	Doentes com hemorragia*
Acesso vascular	100 (85,5%)	13 (46,4%)	5 (62,5%)	118 (77,1%)
Gastrointestinal (GI)	5 (4,3%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	6 (3,9%)
Genito-urinária (GU)	3 (2,6%)	5 (17,9%)	1 (12,5%)	9 (5,9%)
Pulmonar	3 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,00%)
Intra-ocular	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Retroperitoneal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	1 (0,7%)
Acesso vascular + GU	3 (2,6%)	3 (10,7%)	0	6 (3,9%)
Acesso vascular + GI	2 (1,7%)	2 (7,1%)	0	4 (2,6%)
* 5 doentes com critérios de hemorragia <i>minor</i> não apresentaram perda de sangue clinicamente evidente.				

Tabela V - Associação do cateterismo nas primeiras 72 horas e das complicações hemorrágicas com o end-point composto por morte, Re-enfarte, AVC e revascularização não programada a 6 meses

	<i>Endpoint</i> <i>n = 63</i>	<i>Hazard Ratio</i> (IC a 95%)	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i> ajustado [‡] (IC a 95%)	<i>p</i>
Cateterismo nas primeiras 72 horas	28/241 (11,6%)	0,39 (0,24-0,64)	< 0,001	0,49 (0,25-0,97)	0,041
Complicações hemorrágicas					
Sem hemorragia*	31/218 (14,2%)	1,00		1,00	
Hemorragia <i>Mínima</i>	19/117 (16,2%)	1,17 (0,66-2,08)	0,584	1,48 (0,83-2,62)	0,185
Hemorragia <i>Minor</i>	10/28 (35,7%)	2,83 (1,39-5,77)	0,040	2,86 (1,35-6,08)	0,006
Hemorragia <i>Major</i>	3/8 (37,5%)	3,12 (0,95-10,19)	0,060	3,39 (1,10-13,78)	0,036
p para tendência			0,014		0,018
* Referência					
‡ <i>Hazard ratio</i> ajustado para antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e anemia à apresentação.					

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que, no tratamento da SCA-SEST, (1) existe uma relação inversa entre os riscos isquémico e hemorrágico e as taxas de cateterismo coronário nas primeiras 72 horas e (2) a hemorragia *minor* e *major*, assim como a estratégia inicialmente conservadora, estão independentemente associadas a um pior prognóstico a 6 meses.

O tratamento padrão da SCA-SEST consiste na administração de fármacos anticoagulantes e antitrombóticos, associada, em doentes de risco intermédio ou alto, ao cateterismo coronário precoce¹. No entanto, os resultados deste estudo revelam que existe uma relação inversa entre o grau de risco isquémico avaliado pelo *score* GRACE e as taxas de cateterismo coronário, quer durante as primeiras 72 horas, quer durante o período de internamento. Estes dados estão de acordo com outros previamente publicados^{3,5}. Numa amostra de 15 088 doentes com SCA-SEST do registo GRACE, Fox *et al* demonstraram que 72% dos doentes de baixo risco foram cateterizados durante o internamento, comparativamente a 68% dos doentes de risco intermédio e a 51% dos doentes de alto risco (p para tendência <

0,001)³. Esta associação era consistentemente observada, independentemente da região geográfica dos hospitais incluídos no registo. Estes dados demonstram que, ao contrário daquilo que é suportado pela evidência² e pelas recomendações¹, na prática clínica corrente são os doentes de menor risco aqueles que mais frequentemente são submetidos a estratégias de tratamento invasivas. Algumas hipóteses têm sido apontadas para tentar explicar este paradoxo, desde a relutância por parte dos médicos em aplicar as recomendações em subgrupos de doentes de alto risco que são excluídos ou sub-representados nos ensaios clínicos, até ao atraso verificado entre os avanços na investigação (ensaios clínicos), a revisão e divulgação das recomendações e a sua integração na prática clínica¹⁷. Outra hipótese a considerar é a de se estar a aplicar, indevidamente, uma abordagem invasiva numa alta proporção de doentes de baixo risco. Neste estudo, 77,3% dos doentes de baixo risco isquémico foram submetidos a cateterismo coronário nas primeiras 72 horas e 97,3% foram cateterizados durante o internamento. A este respeito, há ainda a considerar a possibilidade de um viés de selecção, já que alguns doentes de baixo risco podem ter sido tratados de forma

conservadora, sem recurso a internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários.

A hemorragia é uma das complicações mais frequentes do tratamento dos doentes com SCA-SEST. Estima-se que a frequência de hemorragia *major* atinja os 2 a 8%, sendo largamente influenciada pela definição utilizada, pelo tipo de estudo e pelos tratamentos efectuados¹⁸. Regra geral, o recurso a estratégias terapêuticas mais invasivas está associado a um risco aumentado de hemorragia, independentemente das características de base dos doentes^{5,6,18}. Neste estudo, 2,2% dos doentes desenvolveram hemorragia *major* de acordo com a definição TIMI; para além disso 7,5% desenvolveram hemorragia *minor* e 31,5% hemorragia mínima. O local de acesso vascular foi a origem mais frequente da hemorragia, sugerindo que o cateterismo é um factor de risco para estas complicações. Nos últimos anos tem-se acumulado evidência de que as complicações hemorrágicas estão associadas a um risco superior de morte e eventos adversos não fatais a curto e a longo prazo⁶⁻¹¹. No registo GRACE a hemorragia *major* foi associada a um risco acrescido de morte hospitalar (*Odds Ratio* = 1,64, $p < 0,001$)⁶. Rao et al⁹, agrupando dados dos ensaios GUSTO IIb, PURSUIT e PARAGON A e B, encontraram um aumento progressivo do *hazard* de morte a 30 dias e a 6 meses de acordo com níveis crescentes de gravidade da hemorragia (classificação GUSTO). Resultados semelhantes foram encontrados por Eikelboom et al analisando dados agrupados do registo OASIS e dos ensaios OASIS-2 e CURE⁸. Para além disso, verificaram que as complicações hemorrágicas estão também associadas a um *hazard* superior de EAM e AVC a 30 dias (HR ajustado = 4,44 e 6,46, respectivamente). Neste estudo, quer a hemorragia *minor*, quer a hemorragia *major* foram associadas a um *hazard* significativamente superior de morte, re-enfarte, revascularização não programada ou AVC a 6 meses.

A associação entre hemorragia e um prognóstico adverso é biologicamente plausível.

As consequências hemodinâmicas imediatas da hemorragia são a hipotensão e a vasoconstrição reflexa que reduzem o aporte de oxigénio ao miocárdio isquémico¹⁹. A anemia diminui a capacidade de transporte do oxigénio e induz um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que pode estar relacionado com o aumento dos níveis de eritropoetina²⁰⁻²². Por outro lado, a hemorragia activa pode levar à suspensão dos fármacos antitrombóticos com aumento subsequente do risco de trombose²³⁻²⁵. Finalmente, a hemorragia aumenta a probabilidade do recurso a transfusões sanguíneas, as quais têm sido independentemente associadas a um aumento do risco de mortalidade a 30 dias e a 1 ano²⁶; este efeito parece resultar da depleção de 2,3-difosfoglicerato e de S-nitrosotiol (transportador de óxido nítrico) nas hemácias armazenadas, limitando o aporte de oxigénio para os tecidos^{27,28}. No entanto, devido à impossibilidade de *randomizar* doentes para desenvolver hemorragia, permanece incerto se a sua associação com eventos cardiovasculares adversos é uma relação causa-efeito ou meramente uma associação entre factores de risco partilhados. O esclarecimento desta relação não tem interesse meramente académico, já que o risco de hemorragia não depende apenas das características dos doentes, mas também das decisões terapêuticas adoptadas, as quais podem ser influenciadas pela percepção da hemorragia como uma complicação benigna ou ameaçadora à vida. De facto, neste estudo foi verificada uma tendência para a redução das taxas de cateterismo coronário nas primeiras 72 horas com o aumento do risco de hemorragia (p para tendência $< 0,001$). Este resultado era esperado já que muitos dos factores de risco isquémico e hemorrágico são sobreponíveis, fazendo com que doentes de alto risco isquémico (que são menos vezes cateterizados nas primeiras 72 horas) sejam também os doentes com maior risco de hemorragia. Entretanto, esta tendência foi observada mesmo após ajuste para o score de risco GRACE (p para tendência = 0,001), o que

sugere que a associação entre risco hemorrágico elevado e baixa proporção de cateterismo nas primeiras 72 horas pode ser independente do risco isquémico de base. No entanto, é importante lembrar que muitos dos factores de risco são comuns a ambos os *scores*, o que significa que o potencial de confundimento é elevado. Dos factores de risco hemorrágico, idade avançada e anemia à apresentação foram identificados como factores preditivos independentes para uma abordagem mais conservadora. Como estes factores são, também, considerados factores de risco isquémico, eles podem ajudar a explicar a menor taxa de cateterismo nos doentes de alto risco de isquemia.

Finalmente, é importante referir que o cateterismo nas primeiras 72 horas teve um impacto positivo no prognóstico. Isto significa que, se por um lado, os doentes com SCA-SEST podem beneficiar de uma abordagem invasiva precoce, por outro lado, esta abordagem coloca-os sob risco de desenvolver complicações hemorrágicas, que, a acontecer, estão associadas a um prognóstico adverso. Assim sendo, torna-se fundamental que nos doentes em que seja decidida uma abordagem invasiva sejam adoptadas medidas que, sem reduzir a eficácia do tratamento, previnam o desenvolvimento de complicações hemorrágicas. Estas medidas incluem a selecção de fármacos com melhor perfil de segurança^{12,13}, o ajuste da dose de anticoagulantes à função renal²⁹ e a utilização da via radial em doentes que vão ser submetidos a cateterismo^{30,31}. Numa amostra de 593 094 procedimentos da *National Cardiovascular Data Registry*, Rao *et al* verificaram que a via radial está associada a uma taxa de sucesso idêntica à via femoral (*Odds ratio* = 1,02, IC a 95% = 0,93-1,12), mas a um risco significativamente inferior de complicações hemorrágicas (*Odds ratio* = 0,42, IC a 95% = 0,31-0,56) após ajuste multivariável³⁰.

Em conclusão: na prática clínica corrente existe uma relação inversa entre o grau de risco isquémico e o recurso a estratégias de

tratamento mais invasivas; a hemorragia é uma complicação frequente do tratamento da SCA-SEST, que pode apresentar um impacto significativo na decisão terapêutica e no prognóstico destes doentes.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo retrospectivo e, portanto, sujeito a maior potencial de confundimento. Em segundo lugar, a associação entre o risco hemorrágico e a decisão terapêutica é limitada pelo facto do risco hemorrágico ser uma variável determinística. Neste sentido, poderá ser mais correcto afirmar que idade avançada e anemia à apresentação, sendo factores de risco de hemorragia, são também factores preditivos independentes de uma estratégia terapêutica mais conservadora. Em terceiro lugar, a dimensão amostral reduzida não permite avaliar (com poder estatístico adequado) o impacto da abordagem terapêutica e das complicações hemorrágicas nos diferentes subgrupos de risco isquémico e hemorrágico.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Aníbal Albuquerque pelo apoio, disponibilidade, críticas e sugestões feitas durante a realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The task force for the diagnosis and treatment of Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-1660.
2. Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation

- myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3:CD004815.
3. Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007; 93:177-182.
 4. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA* 2004; 292:2096-2104.
 5. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873-1882.
 6. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24:1815-1823.
 7. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007; 100:1364-1369.
 8. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774-782.
 9. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:1200-1206.
 10. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian Natalie, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92:930-935.
 11. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit Frederick, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur Heart J* 2009; 30:1457-1466.
 12. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses AW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-2216.
 13. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30:655-661.
 14. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-2353.
 15. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Gangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2556-2566.
 16. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76:142-154.
 17. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. 'impressionist' medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005; 26:1155-1158.

18. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1193-1204.
19. Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding, and transfusions in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J* 2007; 28:1273-1274.
20. Taylor JE, Henderson IS, Stewart WK, Belch JJ. Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients. *Lancet* 1991; 338:1361-2.
21. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59:538-48.
22. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007; 357:965-76.
23. Sandhu G, Doyle B, Singh R, Bell M, Bresnahan J, Mathew V, et al. Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug eluting stent thrombosis during one year of follow-up. *Am J Cardiol* 2007; 99:465-9.
24. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-21.
25. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116:2391-8.
26. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555-1562.
27. Spiess BD. Blood transfusion for cardiopulmonary bypass: the need to answer a basic question. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:535-538.
28. Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005; 15:1-11.
29. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144:673-684.
30. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al. Trends in the prevalence and outcome of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:379-386.
31. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klink WP, Carere RG, Pi D, et al. The association of arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L Study: (Mortality benefit of Reduced Transfusion After PCI via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94:1019-25.

