

# Revista Portuguesa de Cardiologia

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



## ARTIGO ORIGINAL

# Predição do risco de evento cerebrovascular após um enfarte agudo do miocárdio

Sérgio Barra\*, Rui Providência, Pedro Lourenço Gomes, Joana Silva, Luís Seca, José Nascimento, A. M. Leitão-Marques

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 06 de setembro de 2010; aceite a 18 de janeiro de 2011

### PALAVRAS-CHAVE

Acidente vascular cerebral;  
Enfarte agudo do miocárdio;  
Predição de risco;  
Eventos vasculares

### Resumo

**Introdução:** Doentes com doença coronária (DC) têm risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC). O objectivo deste estudo foi analisar o poder prognóstico de determinadas variáveis clínicas e analíticas na predição do risco de evento cerebrovascular (CBV) após enfarte agudo do miocárdio (EAM).

**Métodos:** 404 doentes consecutivos (idade média  $68,1 \pm 13,7$ , 63,5% do sexo masculino, 37,4% com diabetes *mellitus* [DM]) sem antecedentes de AVC admitidos com o diagnóstico de EAM e que sobreviveram ao internamento. Dados recolhidos: factores de risco cardiovascular (CV), glicemia na admissão (GlicAd), HbA1c, creatinina, níveis máximos de troponina I (MaxTrop), taxa de filtração glomerular (TFG) calculada pelas fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault, GRACE score para mortalidade intra-hospitalar e aos 6 meses (MIH e M6M, respectivamente), Killip Class máximo (KCm) e extensão da coronariopatia. Os doentes tiveram alta em ritmo sinusal, foram seguidos por dois anos e cada variável avaliada como possível preditor de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT).

**Resultados:** Durante o *follow-up*, 27 doentes foram admitidos por evento cerebrovascular. A presença de DM, hipertensão, dislipidemia e DC prévia, o tipo de EAM (STEMI *versus* NSTEMI) e a extensão da coronariopatia não ajudaram a prever o risco de AVC/AIT. As seguintes variáveis associaram-se a maior risco de AVC/AIT: TFG  $< 60 \text{ml/min/m}^2$  ( $p = 0,029$ , OR 2,65, IC95% 1,07-6,55); KCm  $> 1$  ( $p = 0,025$ , OR 2,71, CI95% 1,10-6,69); GRACE MIH  $> 180$  ( $p = 0,001$ , OR 4,09, CI95% 1,64-10,22); GRACE M6M  $> 150$  ( $p = 0,001$ , OR 4,50, CI95% 1,80-6,27); GlicAd  $> 140 \text{mg/dL}$  ( $p = 0,001$ , OR 5,74, CI95% 1,87-17,58); MaxTrop  $> 42 \text{ng/mL}$  ( $p = 0,032$ , OR 2,64, CI95% 1,06-6,59). Regressão Logística obteve um modelo com os preditores GRACE M6M  $> 150$  (OR 3,26,  $p = 0,014$ ) e GlicAd  $> 7,7 \text{mmol/L}$  (OR 4,09,  $p = 0,017$ ) que se ajustou bem aos dados (Hosmer-Lemeshow:  $p = 0,969$ ).

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: sergioncbarra@gmail.com (S. Barra).

*Discussão/conclusões:* Em doentes com EAM, variáveis habitualmente úteis na predição do risco de MIH, como GlicAd e função renal, insuficiência cardíaca aguda e o *score* de GRACE mostraram valor como preditores de AVC/AIT durante um *follow-up* de 2 anos. Enquanto um valor do *Score* de GRACE M6M > 150 e GlicAd > 7,7 mmol/L se assumiram como preditores independentes de AVC/AIT, os factores de risco CV, a presença de CAD prévia e a extensão da coronariopatia não acrescentaram valor preditivo. Este estudo reforça a necessidade de uma prevenção secundária ainda mais agressiva em doentes com GRACE e GlicAD na admissão mais altos e com maior grau de disfunção renal.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Cerebrovascular disorders;  
Acute myocardial infarction;  
Risk prediction;  
Vascular events

## Prediction of cerebrovascular event risk following myocardial infarction

### Abstract

*Introduction:* Patients with coronary artery disease (CAD) are at increased risk of stroke. The aim of this study was to analyze the prognostic accuracy of selected clinical and laboratory variables in stroke risk prediction following discharge after myocardial infarction (MI).

*Methods:* We analyzed 404 consecutive patients (aged 68.1±13.7 years; 63.4% male; 37.4% with diabetes) without previous stroke who were discharged in sinus rhythm after being admitted for MI. The following data were collected: cardiovascular risk factors, admission blood glucose (BG), HbA1c, creatinine, peak troponin levels; glomerular filtration rate (GFR) by the MDRD formula; maximum Killip class; GRACE score for in-hospital and 6-month mortality; and extent of CAD. Patients were followed for two years and each variable was tested as a possible predictor of cerebrovascular events (stroke or transient ischemic attack [TIA]).

*Results:* During follow-up, 27 patients were admitted for stroke or TIA. The presence of diabetes, hypertension, dyslipidemia and previously known CAD, type of MI (STEMI vs NSTEMI) and extent of CAD did not predict cerebrovascular risk. The following variables were associated with higher stroke risk: GFR <60 ml/min/m<sup>2</sup> (p=0.029, OR 2.65, 95% CI 1.07-6.55); maximum Killip class >1 (p=0.025, OR 2.71, 95% CI 1.10-6.69); GRACE in-hospital mortality >180 (p=0.001, OR 4.09, 95% CI 1.64-10.22); admission BG >140 mg/dl (p=0.001, OR 5.74, 95% CI 1.87-17.58); GRACE 6-month mortality >150 (p=0.001, OR 4.50, 95% CI 1.80-6.27); and peak troponin >42 ng/ml (p=0.032, OR 2.64, 95% CI 1.06-6.59). Logistic regression analysis produced a model with the predictors GRACE 6-month mortality >150 (OR 3.26; p=0.014) and admission BG >7.7 mmol/l (OR 4.09; p=0.017) that fitted the data well (Hosmer-Lemeshow: p=0.916).

*Discussion/conclusions:* In patients with MI, variables known to be predictors of in-hospital mortality, including admission BG, renal function, acute heart failure and GRACE score, were found to be useful predictors of stroke during 2-year follow-up. While both GRACE score for 6-month mortality >150 and admission BG >7.7 mmol/l were independent predictors of stroke, CV risk factors, previously known CAD, and extent of CAD assessed by coronary angiography did not improve stroke risk prediction. This study highlights the need for even more aggressive secondary prevention in patients most at risk.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

As doenças CV e cerebrovascular (CBV) encontram-se intimamente ligadas, apesar de algumas particularidades próprias de cada entidade. Algumas patologias do foro CV predis põem para a ocorrência de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT), como é o caso da fibrilhação auricular (FA), responsável por cerca de 20% dos AVC isquémicos<sup>1</sup>. Porém, outras co-morbilidades aumentam de forma independente o risco de eventos CBV e inclusive acrescentam valor preditor de AVC ao valor conferido pela simples presença de FA<sup>2</sup>.

Doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos Cardíacos por Síndromas Coronárias Agudas são por norma estratificados consoante o risco de mortalidade

intra-hospitalar e a médio/longo prazo. O *Score* de GRACE é um exemplo de uma ferramenta habitualmente usada na predição do risco de mortalidade em doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM), porém a sua utilidade como preditor de AVC ou AIT ainda não foi devidamente estudada, aplicando-se o mesmo a outras variáveis clínicas/analíticas, tais como os níveis máximos de Troponina I e classe Killip-Kimball. A predição do risco de eventos CBV nestes doentes poderia permitir a implementação de medidas ou objectivos terapêuticos ainda mais rigorosos no grupo de doentes de mais elevado risco.

Assim, o objectivo deste estudo consiste em avaliar o poder prognóstico de variáveis clínicas e analíticas habitualmente úteis na avaliação do risco cardiovascular

intra-hospitalar como eventuais preditoras de acidente CBV em *follow-up* de dois anos em indivíduos sem história de AVC e que se encontravam em ritmo sinusal no momento da alta.

## Métodos

Estudo retrospectivo com *follow-up* envolvendo 404 doentes admitidos consecutivamente durante 16 meses na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos com o diagnóstico de EAM e que tiveram alta após o internamento (Dezembro 2006-Março 2008). Não foram incluídos doentes com antecedentes de AVC ou que à data da alta ou em qualquer momento do internamento apresentaram FA. A idade média foi de  $68,1 \pm 13,7$  e 63,4% dos doentes eram do sexo masculino. O enfarte com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) foi o motivo de internamento em 43,1% dos casos, enquanto 54% foram admitidos por enfarte sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) [os restantes tinham enfarte de localização indeterminada]. Trinta e sete por cento tinham o diagnóstico prévio de DM tipo 2, 74% eram previamente hipertensos (medicados com terapêutica anti-hipertensora ou sem tomar medicação apesar de anteriormente prescrita pelo Médico Assistente), a dislipidemia estava presente em 57,4% (na maioria dos casos tratando-se de hipercolesterolemia pura) e 28,2% dos doentes eram fumadores activos ou tinham suspenso os hábitos tabágicos nos 12 meses anteriores. Cinco por cento dos doentes não apresentavam qualquer dos factores de risco CV tradicionais, enquanto 32,7% apresentavam pelo menos três.

Quase 30% da amostra em estudo tinha doença coronária previamente conhecida e, em 74,8% dos doentes, foi documentada pelo menos uma lesão estenótica significativa no cateterismo realizado durante o internamento (302 de um total de 335 doentes submetidos a avaliação por cateterismo durante o internamento).

(Tabela I) Foi feita uma análise detalhada dos dados relativos a cada doente, tendo sido recolhidas as suas características demográficas, os resultados da coronariografia (quando realizada) e eventual(ais) angioplastia(s), valores analíticos na admissão (nomeadamente glicemia, creatinina, hemoglobina, ficha lipídica e proteína C reactiva), valores máximos de troponina I atingidos, exame objectivo na

admissão (tensão arterial e frequência cardíaca, auscultação pulmonar, avaliação de eventuais sinais de insuficiência cardíaca para caracterização do enfarte de acordo com a classificação Killip) e ecocardiograma pré-alta para medição de diâmetros ventriculares e da aurícula esquerda em janela paraesternal eixo longo (modo M) e avaliação qualitativa da função ventricular esquerda. Foi calculado, para cada doente, o valor da taxa de filtração glomerular (TFG) usando as fórmulas MDRD [TFG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $186 \times (\text{Creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se Afro-Americano})$ ] e Cockcroft-Gault [TFG =  $[(140 - \text{idade}) \times (\text{Peso}) \times (0,85 \text{ se sexo feminino})] / (72 \times \text{Creatinina plasmática})$ ], o valor do *Score* de GRACE, recorrendo a calculadora electrónica<sup>3</sup>, e, para todos os doentes com enfarte sem supradesnivelamento do segmento ST, o valor do *Score* de TIMI.

Foi feito *follow-up* durante 24 meses para detecção da ocorrência do *endpoint* primário (evento CBV, nomeadamente AIT ou AVC, este último confirmado com a realização de TAC crânio-encefálico). A informação foi recolhida do processo clínico (consulta, internamentos e idas ao serviço de urgência) e seguimento telefónico, com periodicidade estimada de 3/3 meses.

Os doentes foram separados em dois grupos: Grupo A — doentes sem evento CBV durante o *follow-up*; Grupo B — doentes com AIT ou AVC durante os 24 meses de *follow-up* (n = 27). Os grupos foram comparados no âmbito do estudo de eventuais preditores de evento CBV no pós EAM.

## Análise estatística

Foi feita análise estatística com a versão 16.0 do SPSS: comparação de variáveis nominais com o teste  $\chi^2$ ; teste t-student para comparação de variáveis contínuas; testes não paramétricos equivalentes quando adequado; análise univariada com teste  $\chi^2$  foi feita para estabelecer eventual relação entre a ocorrência de AIT ou AVC e múltiplos potenciais factores preditivos, determinando o risco relativo respectivo e intervalo de confiança de 95%. Foi ainda feita análise multivariada com regressão logística para estabelecer um modelo preditor do risco de evento CBV. Resultados com p < 0,05 foram considerados significativos.

## Resultados

Durante o *follow-up* de 24 meses, verificaram-se 80 óbitos, equivalentes a 19,8% dos doentes. Cento e treze (28%) apresentaram angina recorrente, 58 (14,4%) foram admitidos por reenfarte e um número igual de casos foi re-cateterizado. Setenta e um doentes (17,5% do total) foram admitidos num Serviço de Urgência por insuficiência cardíaca (IC) descompensada.

Vinte e sete doentes (equivalente a 6,7% da amostra) foram admitidos em Serviço de Urgência ou Internamento com quadro clínico compatível com um evento CBV agudo, tratando-se de AVC, confirmado imagiologicamente com TAC crânio-encefálico, em 17 doentes, e AIT em 10 casos.

O grupo de doentes que atingiu o *endpoint* primário (grupo B) tinha idade média de  $75,76 \pm 7,82$  (14 deles com idade superior a 75 anos, equivalente a incidência de 8,1% nesta faixa etária) e um terço (n = 9) era do sexo feminino

Tabela 1 Descrição da amostra do estudo

Idade	68,1 ± 13,7
Sexo Masculino	63,4%
Tipo de Enfarte	STEMI 43,1%; NSTEMI 54%
Diabetes <i>mellitus</i>	37,6%
Hipertensão Arterial prévia	74,0%
Dislipidemia	57,4%
Tabagismo	28,2%
Doença coronária prévia conhecida	29,9%
Killip Class na admissão médio	1,34
Killip Class máximo médio	1,46
Número de vasos com lesões significativas	1,67
Número de segmentos com lesões significativas	2,34

[SF] (com idade média semelhante ao grupo de doentes do sexo masculino: 76,6 *versus* 75,4,  $p = n.s.$ ). Quarenta e oito por cento (13 doentes) padecia de DM, 21 doentes eram provavelmente hipertensos (81,5%), 15 tinham dislipidemia (55,5%), cinco eram fumadores ou ex-fumadores recentes (18,5%) e quatro apresentavam doença coronária prévia conhecida (14,8%). Treze doentes tinham sido inicialmente admitidos por STEMI (48,1%) e, dos 17 doentes que foram submetidos a cateterismo, 16 apresentavam pelo menos uma lesão estenótica significativa.

(Tabela II) O grupo B apresentou maior risco de admissão por IC descompensada (43,8% *versus* 16,0%,  $p = 0,05$ , OR 4,09, IC95% 1,44-11,63) e maior mortalidade durante o *follow-up* (47,1% *versus* 17,4%,  $p = 0,03$ , OR 4,21, IC95% 1,54-11,55). No entanto, considerando apenas os doentes que faleceram no *follow-up*, o tempo de sobrevida não foi significativamente inferior no grupo de doentes com evento CBV (17,5 meses *versus* 18,6,  $p = 0,31$ ).

O grupo B tinha idade média tendencialmente mais alta (75,8 *versus* 67,7,  $p = 0,08$ , sendo que doentes  $\geq 75$  anos de idade apresentaram um risco de AVC/AIT marginalmente mais elevado: 11,7% *versus* 5,7%,  $p = 0,083$ , OR 2,17, IC 95% 0,89-5,32), porém não apresentava maior prevalência dos factores de risco tradicionais (nomeadamente a DM, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo) ou de doença coronária prévia conhecida. O cateterismo realizado durante o internamento não revelou doença coronária mais extensa neste grupo quando comparado com os doentes que não atingiram o *endpoint* primário. Porém, os doentes do grupo B apresentavam *scores* de GRACE para mortalidade intra-hospitalar (MIH) e aos 6 meses (M6M) mais elevados (191,2 *versus* 151,2,  $p < 0,001$  e 155,8 *versus* 123,7,  $p < 0,001$ , respectivamente) e Killip Class máximo mais alto (1,90 *versus* 1,39,  $p = 0,016$ ). De facto, 57,1% dos doentes do grupo B apresentavam GRACE para MIH superior a 180 (*versus* 24,6% dos doentes do grupo A,  $p = 0,001$ , OR 4,09, IC95% 1,64-10,22) e 47,6% mostraram sinais de IC aguda (definida como um agravamento da Killip Class durante o internamento ou Killip Class  $> 1$  em doente sem IC prévia conhecida) [*versus* 25,1% dos doentes do grupo A,  $p = 0,025$ , OR 2,71, IC95% 1,1-6,69]. De referir que doentes com internamentos por IC descompensada durante o *follow-up* apresentam igualmente maior risco de AVC/AIT (15,2% *versus* 4,2%,  $p = 0,05$ , OR 4,11, IC95% 1,44-11,69).

A análise dos parâmetros analíticos permitiu constatar uma maior extensão da necrose miocárdica em doentes do grupo B (Troponina I máxima 49,58 ng/mL *versus* 35,58 ng/mL,  $p = 0,013$ ). Este grupo apresentou também valores de glicemia na admissão mais altos (10,79 mmol/L *versus* 8,50 mmol/L,  $p = 0,02$ ) e maior grau de disfunção renal, com creatinina na admissão mais elevada (125,87  $\mu$ mol/L *versus* 118,09  $\mu$ mol/L,  $p = 0,017$ ) e, de facto, TFG mais baixa, seja calculada pela fórmula MDRD ou pela fórmula de Cockcroft-Gault (57,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> *versus* 72,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,029$ ; e 54,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> *versus* 78,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p = 0,049$ , respectivamente).

Relativamente ao Índice de Massa Corporal, dados ecocardiográficos pré-alta (diâmetros ventricular esquerdo, da aurícula esquerda e avaliação qualitativa da função sistólica global) e restantes parâmetros analíticos avaliados, nomeadamente a hemoglobina na admissão, hemoglobina glicosilada (HbA1c) e proteína C reactiva (PCR), não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

(Tabela III) Feita análise univariada para avaliar a utilidade de uma série de variáveis na predição do risco de evento CBV durante o *follow-up* de 2 anos.

(Tabela IV) A variável idade  $> 65$  anos assumiu-se como preditora de AVC/AIT (11,5% *versus* 1,1%,  $p = 0,002$ , OR 12,08, IC95% 1,59-91,48), perdendo significância estatística acima dos 75 (11,7% *versus* 5,7%,  $p = 0,083$ , OR 2,17, IC 95% 0,89-5,32).

Feita igualmente análise multivariada usando Regressão Logística (incluindo potenciais preditores como Idade  $> 75$  anos, TFG  $< 60$  ml/min/m<sup>2</sup>, IC aguda, GRACE para MIH  $> 180$ , GRACE para M6M  $> 150$ , hiperglicemia de *stress* [GlicAd  $> 7,7$  mmol/L, equivalente a 140 mg/dL] e MaxTrop  $> 42$  ng/mL), que obteve um modelo preditor do risco de evento CBV que se ajustou bem aos dados (Hosmer-Lemeshow:  $p = 0,916$ ) e que incluiu os seguintes preditores:

- *Score* de GRACE para M6M  $> 150$  ( $p = 0,016$ , OR 3,26, IC95% 1,25-8,48);
- Hiperglicemia de *stress* [ $> 7,7$  mmol/L] ( $p = 0,017$ , OR 4,09, IC95% 1,28-13,02).

Os restantes factores avaliados não foram incluídos no modelo obtido.

O impacto do *Score* de Grace para mortalidade aos 6 meses e da glicemia na admissão no risco de evento

Tabela 2 Descrição do grupo de doentes com evento cerebrovascular

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Killip Class na admissão		1	4	1,62	0,97
Killip Class máximo		1	4	1,90	1,18
Idade		57	88	75,8	7,82
Troponina I máxima atingida		2,06	155,74	49,58	43,19
Taxa de Filtração Glomerular		14,7	123,3	57,5	27,78
<i>Score</i> de GRACE		107	275	191,2	45,6
Pressão arterial sistólica na admissão		75	162	126,8	23,1
Índice de Massa Corporal		16,8	37,2	27,1	5,3
Número de vasos com lesões significativas		0	3	1,62	0,96
Número de segmentos com lesões significativas		0	7	2,38	2,1

Tabela 3 Comparação dos dois grupos do estudo

	Grupo A	Grupo B	P
Idade	67,7	75,8	< 0,001
Diabetes <i>mellitus</i>	39,4%	47,6%	n. s.
Hipertensão arterial	74,5%	81,0%	n. s.
Dislipidemia	59,1%	57,1%	n. s.
Tabagismo	27,9%	19,9%	n. s.
Doença coronária prévia conhecida	28,0%	14,3%	n. s.
Troponina I máxima (ng/mL)	35,58	49,58	0,013
Glicemia na admissão (mmol/L)	8,50	10,79	0,002
Hemoglobina na admissão (g/dL)	13,57	13,77	n. s.
Creatinina na admissão ( $\mu$ mol/L)	118,1	125,9	0,017
Proteína C reactiva na admissão (mg/dL)	2,31	3,57	n. s.
HbA1c	6,33	6,77	n. s.
TFG (MDRD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	72,27	57,50	0,029
TFG (Cockcroft-Gault) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	78,82	54,47	n. s. (0,084)
GRACE MIH	151,2	191,2	< 0,001
GRACE M6M	123,7	155,8	< 0,001
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,62	27,07	n. s.
Número de vasos com lesões significativas	1,67	1,62	n. s.
Número de segmentos com lesões significativas	2,39	2,38	n. s.
Killip Class na admissão	1,29	1,62	n. s. (0,063)
Killip Class máximo	1,39	1,90	0,016
Diâmetro telediastólico do VE (mm)	55,4	55,9	n. s.
Diâmetro telessistólico do VE (mm)	36,5	37,6	n. s.
Diâmetro da aurícula esquerda (mm)	1,38	1,21	n. s.

M6M: mortalidade aos 6 meses; MIH: mortalidade intra-hospitalar; TFG: taxa de filtração glomerular; VE: ventrículo esquerdo (medições efectuadas em modo M, janela paraesternal, eixo longo).

Tabela 4 Preditores de evento cerebrovascular em análise univariada

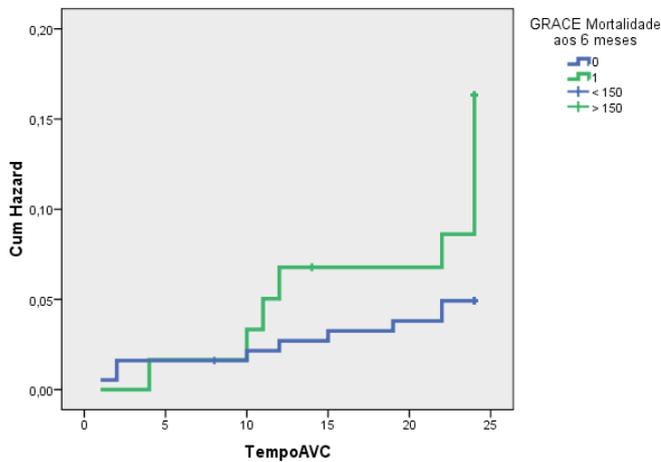
	Incidência de AVC/AIT
Idade > 65	11,5% vs. 1,1%, p = 0,002, OR 12,08, IC95% 1,59-91,48
Idade > 75	11,7% vs. 5,7%, p = 0,083, OR 2,17, IC 95% 0,89-5,32
TFG < 60 mL/min/m <sup>2</sup>	12,8% vs 5,2%, OR 2,65, p = 0,029, CI95% 1,10-6,69
ICA	13,9% vs 5,6%, OR 2,71, p = 0,025, CI95% 1,10-6,69
GRACE MIH > 180	17,4% vs 4,9%, OR 4,09, p = 0,001, CI95% 1,64-10,22
GRACE M6M > 150	18,5% vs 4,8%, OR 4,50, p = 0,001, CI95% 1,80-6,27
Glicemia na admissão > 7,7 mmol/L	14,5% vs 2,9%, OR 5,74, p = 0,001, CI95% 1,87-17,58
Hemoglobina > 12 g/dL	7,3% vs 7,8%, p = N. S.
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	10,3% vs 8,7%, p = N. S.
HbA1c > 7,0%	14,3% vs 6,9%, p = N. S.
PCR > 3 mg/dL	5,6 vs 3,6, p = N. S.
Troponina máxima > 42 ng/mL	14,3% vs 5,9%, OR 2,64, p = 0,023, CI95% 1,06-6,59
Número de segmentos com lesões significativas > 2	5,7% vs 6,5%, p = N. S.
Presença de DC	6,2% vs 4,3%, p = N. S.
Disfunção VE moderada a severa	7,3% vs 8,6%, p = N. S.

DC: doença coronária (a sua existência foi definida como pelo menos um segmento com lesão estenótica > 50%, ou > 30% se Tronco Comum); ICA: insuficiência cardíaca aguda (definida como Killip Class > 1 na admissão na ausência de insuficiência cardíaca prévia e/ou agravamento da Killip Class durante o internamento); IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reactiva; TFG: taxa de filtração glomerular; VE: ventricular esquerda.

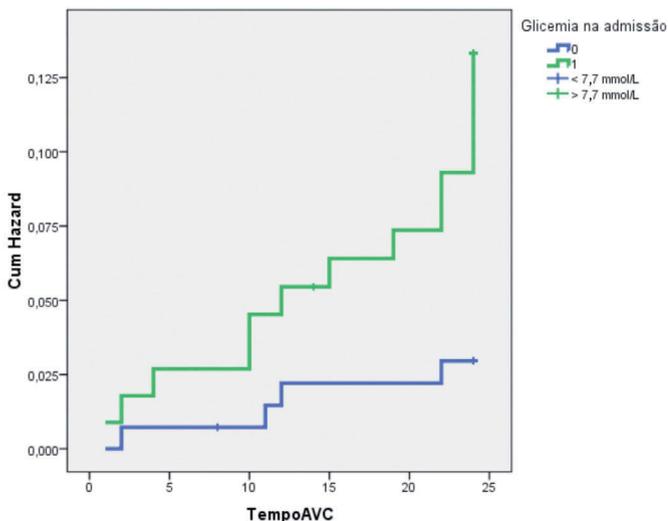
cerebrovascular é bem visível em curvas Kaplan-Meier [Figuras 1 e 2].

Incluindo na análise o preditor Idade > 65 anos (em detrimento de idade > 75), o modelo encontrado, igualmente

ajustado aos dados (Hosmer-Lemeshow: p = 0,829), incluiu os preditores GlicAd > 7,7 mmol/L (p = 0,06, OR 4,86, IC95% 1,56-15,12) e Idade > 65 (p = 0,022, OR 10,74, IC95% 1,40-82,36), deixando de incluir o *score* de GRACE.



**Figura 1** Curva Kaplan-Meier demonstrando a associação entre o *score* de GRACE para mortalidade aos 6 meses e o risco de evento cerebrovascular.



**Figura 2** Curva Kaplan-Meier demonstrando a associação entre a Hiperglicemia de *stress* na admissão e o risco de evento cerebrovascular.

## Discussão

A incidência de evento CBV após um EAM, os seus preditores e impacto na mortalidade foram avaliados por Tanne D et al., que concluiu haver 1% de risco de AVC ou AIT no primeiro ano após um EAM, 31% dos quais ocorrendo no primeiro mês. A FA crônica, idade avançada, localização anterior do enfarte, níveis de *aspartate transaminase* (AST) superior a quatro vezes o limite superior do normal e a história prévia de EAM ou AVC identificaram os indivíduos de alto risco. A ocorrência de AVC ou AIT aumentou o risco de mortalidade aos 12 meses ajustada à idade (31% *versus* 9%)<sup>4</sup>.

Loh E et al. estudaram o potencial efeito que a disfunção ventricular esquerda (VE) pós EAM poderia ter no risco de AVC, seguindo um total de 2231 doentes durante 42 meses.

A incidência de AVC foi de 4,6% e os autores concluíram que a idade avançada, a ausência de anti-agregação plaquetária ou terapia hipocoagulante e uma fracção de ejeção VE baixa são preditores independentes do risco de evento, relando um aumento do risco de AVC de 18% por cada diminuição de 5% da fracção de ejeção<sup>5</sup>.

O estudo VALIANT<sup>6</sup> foi um estudo prospectivo envolvendo 14 703 doentes que sobreviveram a EAM complicado por IC e/ou disfunção VE e que visava, entre outros objectivos, determinar modelos preditores do risco de AVC precoce (< 45 dias) ou tardio. Quatrocentos e 63 doentes atingiram o *endpoint* em estudo (3,1%), dos quais 134 ocorrendo nos primeiros 45 dias. A taxa de filtração glomerular e a frequência cardíaca (quando em ritmo sinusal) foram os mais potentes preditores de AVC precoce, enquanto a pressão arterial diastólica > 90 mmHg, a história prévia de AVC e a FA foram os mais importantes preditores de AVC no geral. O sexo não influenciou o risco de AVC e, contrariamente ao estudo de Loh E et al.<sup>5</sup>, a fracção de ejeção também não ajudou a prever o risco de evento CBV.

Uma meta-análise realizada por Witt BJ et al. para avaliar a incidência de AVC após um EAM relatou incidência de 11,1 acidentes vasculares cerebrais isquémicos por 1000 doentes durante o internamento pelo EAM índex, 12,2 aos 30 dias e 21,4 ao fim de 12 meses, com uma média a rondar os 14,5. Os preditores encontrados foram a idade avançada, DM, hipertensão arterial, história prévia de AVC ou EAM, localização anterior do EAM índex, FA, IC e raça não caucasiana<sup>7</sup>.

Na nossa população, é relatada uma incidência de evento CBV de 6,7% (27/404) ao fim de 24 meses, dos quais cerca de 63% (n = 17) equivalendo a AVC (confirmado imagiologicamente), o que corresponde a 4,2% da amostra e se assemelha às percentagens relatadas em múltiplos estudos prévios. A idade média dos doentes com evento CBV rondou os 76 anos, verificando-se uma incidência de AVC e/ou AIT de 8,1% aos dois anos na faixa etária > 75 anos, que englobou mais de metade dos casos (14/27) na amostra do estudo, o que também corroborou a evidência actual, conforme escrito por Lichtman J et al.<sup>8</sup>.

Um terço dos indivíduos que atingiu o *endpoint* primário era do SF e tinha idade média semelhante à dos doentes do sexo masculino. Petrea R et al. relatou diferenças na incidência de AVC entre os dois sexos, destacando a idade mais avançada de doentes SF, uma maior incidência acima dos 85 anos de idade quando comparada com a do sexo masculino e menor abaixo dessa idade<sup>9</sup>. A diferença significativa na incidência do *endpoint* primário consoante o sexo encontrado na nossa população (dois terços dos casos são do sexo masculino) poderá justificar-se pela maior prevalência de doentes do sexo masculino na amostra (63,4%), enquanto o baixo número de doentes do SF (n = 9) poderá estar na base da ausência de diferença significativa no que à idade média dos doentes com AVC/AIT diz respeito.

Doentes com evento CBV durante o *follow-up* não apresentavam maior prevalência de doença coronária prévia conhecida ou doença coronária mais extensa no cateterismo realizado aquando do EAM índex, o que poderá dever-se à prevalência semelhante dos factores de risco tradicionais (DM, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo) e à etiologia multifactorial da patologia CBV. Porém, os doentes do grupo B

apresentaram uma maior extensão de necrose miocárdica no EAM index, avaliada pelos níveis máximos de troponina I alcançados. Este dado corrobora os achados de Thompson P et al., que relatou uma incidência de AVC em doentes com CK acima dos 1160 IU/L no EAM index 24 vezes superior à dos doentes com CK abaixo desse nível, acrescentando que níveis mais elevados estariam associados a um risco ainda mais alto de evento CBV<sup>10</sup>. Porém, uma eventual relação entre os níveis máximos de troponina I alcançados e o risco CBV não havia ainda sido previamente demonstrada.

A extensão da doença coronária não se correlaciona com a extensão da necrose miocárdica, conforme demonstraram estudos prévios envolvendo doentes com EAM. O maior grau de colateralização coronária presente em doentes com doença de múltiplos vasos justifica os níveis mais baixos de Troponina I alcançados pós EAM. Porém, sabe-se que enfartes envolvendo lesões da artéria descendente anterior por norma abrangem uma porção maior do músculo cardíaco, resultando em níveis máximos de troponina I mais altos. Moe T et al. descreveu uma tendência para maior risco (no limiar da significância estatística) de evento CBV pós EAM da parede anterior e, sobretudo, no caso de STEMI<sup>11</sup>. O presente estudo segue a primeira ideia, confirmando uma maior incidência do *endpoint* primário em doentes com maior extensão da necrose miocárdica (normalmente associada a enfartes anteriores e com maior risco de IC aguda e/ou crônica), porém refuta o maior risco em doentes com STEMI (quando comparados com aqueles com NSTEMI). A rápida e total acessibilidade de cateterismo no nosso Centro contribuiu para uma menor extensão do enfarte em doentes com STEMI, limitando assim a extensão da necrose miocárdica e consequente subida dos valores da troponina I e podendo justificar este aparente contra-senso.

A inexistência de associação, na nossa amostra, entre a extensão da doença coronária e o risco de evento CBV poderá justificar-se pelo curto tempo de *follow-up*, pela maior agressividade e duração da terapêutica anti-agregante e anti-dislipidêmica (sobretudo com estatinas mais potentes) usada em doentes com doença coronária mais extensa (contribuindo assim para a estabilização das placas ateroscleróticas no território carotídeo) e pela concomitante possibilidade de AVC de etiologia cardioembólica nestes doentes, menos associada à gravidade *per se* das lesões ateroscleróticas.

O *score* de GRACE é uma ferramenta habitualmente usada em doentes com síndrome coronária aguda e que nos ajuda a prever o risco de mortalidade ou EAM intra-hospitalar e aos seis meses de *follow-up*. Além disso, em doentes com dor torácica admitidos num Serviço de Urgência, este *score* ajuda a prever o risco de evento CV *major*, sendo mais eficaz para tal que o *score* de TIMI e os dados electrocardiográficos/analíticos<sup>12</sup>. Na nossa amostra, doentes do grupo B apresentaram *scores* de GRACE para MIH e M6M significativamente superiores. De facto, *score* de GRACE MIH > 180 e M6M > 150 no EAM index associaram-se a risco ~ quatro vezes superior de evento CBV nos 2 anos que seguiram ao evento CV. Apesar da ausência de estudos avaliando a utilidade deste *score* na predição do risco CBV, estes dados não surpreendem se tivermos em conta que o *score* incorpora variáveis que se associam e ajudam a prever o risco de AVC/AIT, tais como a idade, função renal e *killip class* na admissão.

A associação entre a IC e a doença CBV já foi estudada previamente. Appelros P et al. relatou uma clara associação entre a IC e a ocorrência de AVC graves, referindo também que a mortalidade precoce (primeiros 30 dias) por AVC é maior em doentes com IC e/ou disfunção VE<sup>13</sup>. Witt BJ et al. comparou uma população com IC com uma população controlo e concluiu que doentes com IC apresentavam um risco de AVC 17,4 vezes superior ao da população controlo nos 30 dias que se seguiam ao diagnóstico de IC no primeiro grupo e que o risco se mantinha elevado durante os cinco anos seguintes<sup>14</sup>.

Na nossa amostra, doentes com Killip Class na admissão > 1 (na ausência de história prévia de IC) ou com Killip Class máximo > Killip Class na admissão apresentaram risco 2,7 vezes superior de evento CBV durante o *follow-up*. Mais, independentemente da Killip Class durante o internamento pelo EAM index, o re-internamento por IC congestiva descompensada quadruplicou o risco de AVC/AIT. Estes resultados traduzem o maior risco tromboembólico e o estado pró-inflamatório e pró-trombótico associado à IC.

Apesar da clara associação entre a IC e o risco de evento CBV, a disfunção VE no Ecocardiograma pré-alta não foi preditora de AVC no *follow-up*, tal como sucedido no estudo VALIANT<sup>6</sup>. Este achado poderá ter múltiplas potenciais explicações:

- É possível que os doentes com disfunção VE mais acentuada sejam tratados de forma mais agressiva (doses mais altas de estatina ou IECA/ARA II) diminuindo o risco de AVC isquémico que, de outra forma, tenderia a ser mais elevado que em doentes sem disfunção VE ou com disfunção ligeira;
- Uma percentagem de doentes com disfunção VE severa (com fracções de ejeção VE muito baixas, mesmo em ritmo sinusal) beneficia de hipocoagulação oral mesmo na ausência de trombo ou aneurisma VE. É possível que alguns dos doentes com disfunção VE mais grave estivessem medicados com varfarina no *follow-up*, diminuindo a incidência de trombo-embolia cerebral;
- A disfunção (ou dilatação) VE associa-se à ocorrência de AVCs predominantemente embólicos, não justificando directamente os eventos de etiologia aterosclerótica cerebrovascular ou carotídea.

A predição do risco de evento CBV após EAM é enriquecida com a introdução de variáveis analíticas, nomeadamente a glicemia e função renal na admissão pelo EAM index. Um estudo conduzido por Hyvarinen M et al. concluiu que níveis elevados de glicose duas horas após *load* de 75 g de glicose, mesmo em doentes não diabéticos, é um bom preditor do risco de mortalidade por AVC, sobretudo em homens<sup>15</sup>.

Na amostra em estudo, a presença de hiperglicemia de *stress* [ $> 7,7$  mmol/L (140 mg/dL)] aumentou o risco de AVC/AIT no *follow-up* quase seis vezes, independentemente do valor da HbA1c (que foi semelhante nos dois grupos, contrariando o estudo do Registro de Diabetes de Hong-Kong, que relatou uma relação quase linear entre a HbA1c e o risco de AVC)<sup>16</sup>. Em doentes admitidos por EAM, a hiperglicemia na admissão é um factor de risco para MIH e M6M, associando-se também a maior risco de IC aguda e re-internamento por IC descompensada. A questão que se coloca e que ainda não mereceu resposta convincente por

parte da comunidade científica é saber se a hiperglicemia de admissão é simplesmente um marcador de risco ou se por si só aumenta o risco CV do doente. O tratamento intensivo (em contraponto com o tratamento *standard*) da hiperglicemia de admissão não é recomendado actualmente. É possível que a hiperglicemia de *stress* na admissão traduza uma situação de maior *stress* orgânico, associando-se a enfartes potencialmente mais extensos e a situações de IC aguda e disfunção renal concomitante que se traduzem em maior MIH e no *follow-up* e maior risco de eventos CV ou CBV após o EAM index. A potencial relação entre a hiperglicemia de *stress* e o aumento de risco de evento cerebrovascular não havia ainda sido convictamente estabelecida.

Raciocínio idêntico poderá ser usado ao analisar o papel da disfunção renal como marcador de risco. O cálculo da TFG pela fórmula MDRD (e não pela fórmula de Cockcroft-Gault) permite identificar os doentes em quem o EAM index teve maior repercussão hemodinâmica. Ao prever um maior risco de IC aguda e maior risco CV durante um *follow-up* de dois anos, a insuficiência renal (aguda ou crónica agudizada) assume um importante papel como potente preditora de risco. A doença aterosclerótica mais avançada habitualmente associada à insuficiência renal crónica (com destaque aqui para a doença carotídea), o estado pró-trombótico e pró-inflamatório desta condição e a associação com variáveis com indiscutível poder preditor de AVC tornam a TFG uma ferramenta útil na predição do risco de evento CBV após EAM. De referir, no entanto, que a estimativa da TFG em doentes agudos, seja pela fórmula MDRD (4 variáveis), MDRD modificada (6 variáveis) ou pela fórmula de Cockcroft-Gault não é suficientemente fidedigna, sobretudo no caso de *ratio* BUN/creatinina sérica elevado, com tendência a sobrevalorização da real TFG<sup>17</sup>. Como tal, estes resultados devem ser analisados com cautela.

A PCR de alta sensibilidade associa-se de forma contínua e independente com o risco de doença coronária, AVC isquémico e mortalidade de etiologia vascular, mesmo após ajuste para sexo, idade e os factores de risco CV convencionais<sup>18</sup>. Porém, na nossa amostra, a PCR não ajudou a prever o risco de evento CBV durante o *follow-up*. Este aparente paradoxo poderá justificar-se pelo facto de não ter sido usado um *assay* de alta sensibilidade pelo laboratório do nosso hospital.

O modelo obtido com análise multivariada incluiu os preditores GRACE para M6M > 150 e hiperglicemia de *stress* na admissão INDEX (glicemia > 7,7 mmol/L). Idade superior a 75 anos, insuficiência renal grau > 2, a ocorrência de IC aguda e um valor máximo de troponina I > 42 ng/mL não acrescentaram valor ao modelo obtido pelas duas variáveis referidas, apesar de apresentarem valor como preditores de AVC/AIT em análise univariada. Estes dados não surpreendem se tivermos em conta que o *score* de GRACE inclui já parâmetros relativos à idade, função renal e ocorrência de IC aguda na admissão. Os dados demonstram também a maior utilidade do *score* de GRACE para mortalidade aos seis meses na predição do risco de evento CBV quando comparado com o GRACE para mortalidade intra-hospitalar, o que é incontornavelmente lógico. Quando o factor Idade > 65 anos foi incluído, o modelo preditor excluiu o *score* de GRACE e manteve a glicemia de admissão > 7,7 mmol/L. Na nossa amostra, uma idade > 65 anos assume maior valor como

preditor de AVC/AIT que o próprio *score* de GRACE, muito provavelmente em virtude da baixa incidência de AVC em idade < 65 anos no nosso estudo (apenas um caso). De facto, nesta população, os AVC/AIT começaram a surgir após os 65 anos de idade, sendo que uma razoável fatia ocorreu na faixa etária 65-75.

A hiperglicemia de *stress* na admissão (> 7,7 mmol/L) foi incluída em ambos os modelos preditores, assumindo-se como uma importante preditora de acidente CBV após um EAM, a acrescentar ao valor, já previamente demonstrado, como preditora de mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo e risco CV global.

### Limitações do estudo

Deverá ser apontada como limitação importante deste estudo a ausência de pesquisa sistemática da incidência de FA durante os 24 meses de *follow-up*. Sabemos que a FA é responsável por cerca de 20% dos AVC isquémicos, porém o nosso objectivo consistia em avaliar outras variáveis (que não a FA) que fossem preditoras de evento cerebrovascular. A incidência de FA durante o *follow-up* e a sua eventual correlação com o *endpoint* primário seria difícil de determinar pelos seguintes motivos:

- Uma percentagem significativa de episódios de FA é assintomática e/ou de curta duração (como tal, passam despercebidos);
- Estabelecer uma correlação entre a ocorrência de FA e um evento cerebrovascular num doente com doença aterosclerótica marcada (incluindo leito carotídeo) seria difícil ou mesmo impossível em alguns casos;
- A detecção precisa de paroxismos de FA seria possível apenas com dispositivos de monitorização cardíaca contínua, o que aumentaria de forma exponencial a complexidade e condicionaria a exequibilidade deste estudo. Não está recomendado o rastreio por rotina da incidência de FA no pós-EAM.

Foi recentemente demonstrado no estudo CARISMA que a incidência de FA de novo em doentes pós-EAM com fracções de ejeção (FE) inferior a 40% ronda os 25-32% num *follow-up* de dois anos<sup>19</sup>. No estudo CARISMA, apenas cerca de 20% dos doentes inicialmente incluídos aceitaram a implantação de dispositivo Reveal, o que demonstra bem a dificuldade na realização de um estudo deste género. Além disso, os doentes incluídos tinham todos FE < 40%, contrariamente à população do nosso estudo (o que sugere que a incidência de FA na nossa amostra seria, em teoria, inferior à percentagem documentada no estudo CARISMA).

Apesar de todas estas atenuantes, este ponto deve ser considerado a principal limitação do estudo.

### Conclusões

Os eventos CBV são uma das complicações possíveis em doentes admitidos por EAM. Uma percentagem pequena, porém clinicamente significativa, de doentes é admitida por AVC/AIT num Serviço de Urgência ou Internamento nos dois anos que se seguem à síndrome coronária aguda, apresentando estes doentes um maior

risco de mortalidade durante os 24 meses. Critérios clínicos como a idade, a ocorrência de IC na admissão índice e IC descompensada no *follow-up*, critérios analíticos como a glicemia e função renal na admissão e a extensão da necrose miocárdica, e o valor do *score* de GRACE ajudam a prever o risco de evento CBV após um EAM, possibilitando assim um reforço das medidas de prevenção CBV, nomeadamente um controlo mais rigoroso e intensivo dos factores de risco tradicionais, o uso de estatina em mais alta dose e, eventualmente, a introdução de terapêutica anti-agregante mais potente e a sua manutenção por período mais prolongado, ou mesmo hipocoagulação oral naqueles doentes de mais alto risco, dada a etiologia tromboembólica habitualmente vista em doentes com IC pós EAM. Neste particular, a idade superior a 65 anos, glicemia de admissão superior a 7,7 mmol/L e um GRACE para mortalidade aos seis meses > 150 assumem particular destaque e deverão sempre alertar o Médico para um maior risco de AIT ou AVC após a alta pós evento CV, mesmo na ausência de doença coronária severa. Ao que pudemos apurar, a importância da hiperglicemia de *stress*, GRACE para mortalidade aos 6 meses e troponina I mais elevada na predição do risco de evento cerebrovascular no pós-EAM ainda não havia sido previamente demonstrada.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- American Heart Association. Atrial Fibrillation [consultado a 20 de Jul de 2010]. Disponível em: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4451>.
- Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, et al. Risk factors for cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation on warfarin for stroke prevention. *Atherosclerosis*, 2010;210: ISSN 1879-1484.
- Grace ACS Risk Model [consultado a 20 de Jul de 2010]. Disponível em: [http://www.outcomes-umassmed.org/grace/&deptname=center%20for%20outcomes%20research](http://www.outcomes-umassmed.org/externalwindow.cfm?url=http://www.outcomes.org/grace/acs_risk/acs_risk.html&link=http://www.outcomes-umassmed.org/grace/&deptname=center%20for%20outcomes%20research).
- Tanne D, Goldbourt U, Zion M, et al. Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The SPRINT Study Group. *Stroke*, 1993;10:1490-5.
- Loh E, Sutton M, Wun C, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *NEJM*, 1997;336:251-7.
- Sampson U, Pfeffer M, McMurray J, et al. Predictors of stroke in high-risk patients after acute myocardial infarction: insights from the VALIANT trial. *Eur Heart J*, 2007;28:685-91.
- Witt B, Brown R, Jacobsen S, et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine*, 2005;143:785-92.
- Lichtman J, Krumholz H, Wang Y, et al. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly. *Circulation*, 2002;105:1082.
- Petrea E, Beiser A, Seshadri S, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*, 2009;40:1032-7.
- Thompson P, Robinson J. Stroke after acute myocardial infarction: relation to infarct size. *Br Med J*, 1978;2:457-9.
- Moore T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. *Stroke*, 1997;28:762-7.
- Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, et al. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM*, 2007;100:11-8.
- Appelros P, Nydevik I, Seiger A, et al. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke*. 2002;33:2357-62.
- Witt J, Brown J, Jacobsen J, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *A Heart J*. 2006;152:102-9.
- Hyvärinen M, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009;32:348-54.
- Yang X, Ko GT, So Y, et al. Additive interaction of hyperglycemia and albuminuria on risk of ischemic stroke in type 2 diabetes: Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2008;31:2294-300.
- Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:242-52.
- Emerging Risk Factors Collaboration Coordinating Centre, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132-40.
- Huikuri V, Mahaux V, Bloch-Thomsen P. Cardiac arrhythmias and risk stratification after myocardial infarction: results of the CARISMA pilot study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003;26:416-9.