

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM UNIDADE DE EMERGÊNCIA  
ESPECIALIZADA: INDICADORES DE QUALIDADE ASSISTENCIAL E  
MARCADORES INFLAMATÓRIOS PROGNÓSTICOS**

**MARIANA VARGAS FURTADO**

**Orientadora: PROFA. CARÍSI ANNE POLANCZYK**

*Dissertação de Mestrado apresentada no  
Programa de Pós-Graduação em Cardiologia  
e Ciências Cardiovasculares da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul para obtenção  
do título de Mestre*

Porto Alegre, junho de 2008

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao meu marido Érico, por estar ao meu lado em todos os momentos, mesmo nos que parecem mais difíceis, por acreditar e torcer por mim e, principalmente, por seu amor. Por me mostrar que podemos sorrir para a vida em todos os despertares.

Aos meus pais, Sérgio e Joanita, por serem exemplos de integridade, pais presentes acima de tudo e por me mostrarem que cada um deve trilhar o caminho que escolher com paixão, dedicação, criatividade e competência.

Aos meus irmãos, Rodrigo, Carolina e Betânia, por me ensinarem a compartilhar, ouvir e ter paciência. Por crescerem ao meu lado com amor e responsabilidade. Ao meu sobrinho Gabriel por ter um sorriso lindo e ser tão afetuoso.

Aos meus avós, em especial à Dercy, por sua fé, bondade e compaixão. Por ser um exemplo de que é possível chegar aonde queremos.

Aos sogros, Érico e Silvia, cunhada Silvana e vó Antônia por me acolherem com tanto amor em sua família.

Aos amigos Mariana, Guilherme, Adriela e Álex pela amizade, pelos momentos vividos e por serem exemplos de pesquisadores e profissionais competentes.

Agradeço de forma especial à minha orientadora, Profa. Carísi Polanczyk, por confiar em mim, proporcionar meu crescimento e me dar tantas oportunidades. Por sua integridade, dedicação e competência.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por incentivar e acreditar na pesquisa local. À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por ter um curso de Pós Graduação gratuito e de excelência. Às instituições fomentadoras de pesquisa FIPE/HCPA e CNPQ por viabilizar este projeto.

Aos acadêmicos e bolsistas de iniciação científica do Grupo de Cardiopatia Isquêmica por participarem e ajudarem na execução deste trabalho.

Enfim, a todos que estiveram ao meu lado nessa jornada e que de alguma forma contribuíram para que ela fosse concluída.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês.....	6
<b>ARTIGO DE REVISÃO:</b> .....	7
Triagem de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência	
<b>ARTIGO ORIGINAL 1:</b> versão em português.....	12
Resultados de uma Unidade de Dor Torácica: Comparação com Atendimento de Emergência Baseado em Protocolos	
Tabelas e Figuras.....	26
<b>ARTIGO ORIGINAL 1:</b> versão em inglês.....	31
Results of a Chest Pain Unit: a Comparison with Protocol-based Emergency Care	
Tables and Figures.....	44
<b>ARTIGO ORIGINAL 2:</b> versão em português.....	49
Interleucina-18: Preditor Independente de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda após 6 Meses de Seguimento	
Tabelas e Figuras.....	62
<b>ARTIGO ORIGINAL 2:</b> versão em inglês.....	68
Interleukin-18: an Independent Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome after 6 Months of Follow-up	
Tables and Figures.....	80
<b>ANEXOS</b> .....	86
<b>Anexo I:</b> Protocolo Assistencial instituído no ano de 2000.....	87

**LISTA DE ABREVIATURAS – Português**

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACTP	Revascularização Coronária Percutânea
AIQ	Amplitude Interquartis
CAT	Cineangiocoronariografia
CKMB	Creatinafosfoquinase fração MB
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
i-ECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-18	Interleucina-18
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína-C Reativa
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
UDT	Unidade de Dor Torácica

**LISTA DE ABREVIATURAS – Inglês**

ACE-i	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndrome
AMI	Acute Myocardial Infarction
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CPU	Chest Pain Unit
DBP	Diastolic Blood Pressure
CK-MB	Creatine kinase MB
CRP	C-Reactive Protein
ECG	Electrocardiogram
ED	Emergency Department
HR	Heart Rate
IL-18	Interleukin-18
IQR	Interquartile Range
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplastia
SBP	Systolic Blood Pressure

**TRIAGEM DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA NA SALA DE EMERGÊNCIA****Mariana Vargas Furtado  
Carisi Anne Polanczyk**

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Correspondência:**

Carisi A. Polanczyk

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2225

90035-007, Porto Alegre, RS,

Fone: 51 33168344

Fax: 51 33168657

e-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

**Introdução**

Os atendimentos em serviços de emergência são um constante e crescente desafio para médicos clínicos, cardiologistas e gestores. Com o aumento da complexidade da medicina, incorporações de novas tecnologias e o respectivo aumento da demanda assistencial, são inúmeras as informações que precisam ser analisadas para determinar o manejo mais adequado para cada paciente. É consenso que a admissão de todos aqueles que buscam assistência não é necessária ou mesmo viável, mas por outro lado, a escolha dos casos que podem ser liberados depende do uso criterioso das evidências científicas, julgamento clínico e bom senso por parte dos plantonistas. Na avaliação de pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), um dos sintomas mais prevalentes em adultos e associada com risco de vida mais elevada, estamos evoluindo para estratégias múltiplas para aumentar a qualidade e eficiência do atendimento. Este artigo busca revisar aspectos chaves na avaliação inicial de pacientes com suspeita de SCA, com ênfase aqueles com dor torácica, uso de marcadores contemporâneos e mecanismos de estratificação de risco precoce. Surge uma nova abordagem dos pacientes com dor torácica: estratificação de risco baseado em protocolos assistenciais, aumentando a acurácia e qualidade do atendimento.

A dor torácica é um sintoma comum nos serviços de emergência, responsável por aproximadamente 7-9% dos atendimentos clínicos. Representa um desafio para o médico pela ampla diversidade de agentes etiológicos possíveis e está associado com elevado custo para a sociedade. Sabe-se que a maioria dos pacientes apresenta uma etiologia não cardíaca para dor torácica, com um curso relativamente benigno. Entretanto, cerca de 30-40% destes pacientes estão desenvolvendo um quadro de insuficiência coronariana aguda e é este grupo de pacientes que buscamos identificar <sup>(1)</sup>.

Nos EUA os custos da admissão hospitalar de pacientes com dor torácica em avaliação está estimado em \$5 a \$10 bilhões de dólares ao ano. Como apenas 30% a 40% destes pacientes com diagnóstico confirmado de SCA, \$3 a \$6 bilhões são destinados a pacientes com dor torácica de origem não cardíaca. <sup>(1)</sup> Frente a este quadro, um diagnóstico acurado torna-se de suma importância.

Por muitos anos, o diagnóstico de SCA foi baseado em dados da história clínica, eletrocardiograma (ECG) e a dosagem de enzimas séricas (usualmente CK total e suas isoenzimas). Com os avanços da biotecnologia, marcadores mais sensíveis e específicos de injúria miocárdica, como níveis de troponina e marcadores inflamatórios, foram desenvolvidos e implementados na prática. Além destes, os marcadores neurohumorais, como peptídeo natriurético atrial (BNP), e inflamatórios, como Proteína C Reativa, Interleucinas e Mieloperoxidase, têm assumido papel de destaque na estratificação de risco dos pacientes com SCA. Evidências consistentes demonstram uma melhor habilidade e sensibilidade dos novos marcadores em detectar pequenas áreas de necrose miocárdica ou situações de risco elevado. Conforme apresentado abaixo, para alguns desses marcadores o valor clínico ainda está sendo avaliado.

**Epidemiologia da Síndrome Coronariana Aguda**

Na avaliação de pacientes é muito importante a valorização das características da população que está sendo investigada, como idade, sexo, presença de fatores de risco, etc. No diagnóstico diferencial de dor torácica devem ser incluídas outras condições que podem afetar a parede torácica per se, distúrbios gastroesofágicos, doenças pulmonares, afecções vasculares intra-torácicas, neoplasias e causas psicogênicas (Quadro 1). <sup>(3-5)</sup>

Em 1999, analisou-se o perfil dos pacientes atendidos na sala de emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Observou-se que 34% dos pacientes atendidos apresentavam queixa cardiológica, e destes, 21% tinham como queixa principal dor torácica, mas apenas 37% tiveram o diagnóstico estabelecido de SCA na sala de emergência.

Em aproximadamente 2% a 6% dos pacientes com dor torácica e infarto agudo do miocárdio (IAM), este diagnóstico não é estabelecido, sendo inadvertidamente liberados da emergência para casa, com um risco aumentado de mortalidade. Por outro lado, mais de 60% dos pacientes hospitalizados por SCA, após avaliação intra-hospitalar, não possuem IAM ou angina instável. A maior parte dos tratamentos para SCA é tempo dependente e quando iniciados precocemente reduzem as taxas de morbidade e mortalidade <sup>(2)</sup>. Por estas características, é indispensável ao médico emergencista um diagnóstico rápido e preciso

das SCA, sendo necessária uma eficaz estratificação de risco para um planejamento de atendimento e manejo adequados.

### Triagem na emergência: clínica e exames complementares

A abordagem inicial é sempre dirigida a confirmar ou afastar o diagnóstico de SCA, identificar outras causas potencialmente fatais como dissecação de aorta, pericardite, embolia pulmonar, bem como reconhecer indivíduos com maior risco para complicações cardiovasculares relacionadas à isquemia. Após a avaliação o médico emergencista deve estar apto a responder duas perguntas-chave: <sup>(2)</sup> qual a probabilidade de os sinais e sintomas serem devidos a uma SCA? <sup>(3)</sup> quais as chances para o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, sintomas recorrentes de isquemia ou arritmias graves? Por meio da história clínica, do eletrocardiograma e dos marcadores séricos de isquemia é possível responder a essas questões com boa precisão e agilidade.

Embora a apresentação clínica dos pacientes com SCA possa ser muito diversa, cerca de 75-85% dos pacientes apresentam como sintoma predominante dor torácica. A dor usualmente é prolongada (>20 minutos) podendo ser desencadeada por exercício, estresse ou ser em repouso. O alívio com repouso aumenta a probabilidade da dor ser de origem isquêmica cardíaca, bem como a irradiação para membros superiores e pescoço e a presença de outros sintomas associados (dispnéia, náuseas e vômitos). Em pacientes com angina prévia, a mudança do caráter da dor é um indicador de instabilização. <sup>(6)</sup> Nos casos em que o paciente não define a dor, a presença do sinal de Levine (localização da dor com punho cerrado sobre o centro do tórax) sugere dor de origem isquêmica. Dores puntiformes, em facada, associadas à movimentação do tórax, reprodutíveis a palpação são associadas a baixa probabilidade de doença isquêmica. A dor de origem isquêmica estável geralmente inicia com atividade física, refeições, temperaturas frias, emoções extremadas, tendo alívio com repouso ou uso de nitrato. Dor pleurítica piora com a movimentação do tórax e inspiração profunda. Na pericardite a dor alivia em posição genupeitoral. No espasmo esofágico a dor ocorre com ingestão de líquidos quentes ou gelados, podendo ser associada a disfagia tendo alívio parcial com uso de nitratos e bloqueadores do canal do cálcio (Quadro 2).

A obtenção de uma história detalhada sobre as características da dor e relato prévio de cardiopatia isquêmica auxilia o diagnóstico, mas não tem acurácia clínica adequada para afastar ou confirmar um quadro de isquemia aguda do miocárdio (Tabela 1). <sup>(7)</sup>

O exame físico é freqüentemente pobre e inespecífico, menos de 20% dos pacientes apresentam alterações significativas à avaliação inicial. Entretanto, a presença de estertores pulmonares, hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica < 110 mmHg) e taquicardia sinusal coloca o paciente em maior risco de desenvolver eventos cardíacos nas próximas 72 horas. <sup>(8,9)</sup>

O eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado idealmente em menos de 10 minutos da apresentação à emergência e é o centro do processo de tomada de decisão inicial em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA) (Figura 1). Em pacientes com sintomas sugestivos, elevação do segmento ST tem uma especificidade de 91% e sensibilidade de 46% para diagnóstico de IAM. A mortalidade aumenta com o número de derivações no ECG com supradesnível de ST. É importante avaliar traçados seriados para o desenvolvimento de supra-desnívelamento. Embora a presença de supra de ST e ou desenvolvimento de onda Q são altamente indicativos de IAM, elas ocorrem em somente 50% dos pacientes com IAM e a maioria dos pacientes com SCA não apresenta estas alterações, devendo ser subestratificados de acordo com a presença de outras evidências de isquemia no ECG. Resultados com infradesnível do segmento ST  $\geq 0,05$  mm em 2 derivações contíguas ou inversão de onda T  $\geq 0,2$  mm conferem um risco moderado de síndrome isquêmica e uma maior morbimortalidade. <sup>(8,9)</sup>

Outra etapa importante na avaliação destes pacientes é a coleta de marcadores séricos de isquemia. A enzima creatinoquinase MB (CK-MB) é o marcador tradicionalmente utilizado, e por ser mais acurada para detectar lesão miocárdica, deve ser dosada a concentração da enzima (CK-MB massa) ao invés da sua atividade. Embora tanto a CK-MB massa quanto as troponinas parecem apresentar a mesma acurácia para detectar infarto do miocárdio, o valor prognóstico das troponinas

(troponina T ou I) é superior. Apesar destes marcadores terem se mostrado importantes preditores de eventos cardíacos a curto e a longo prazo, os mesmos não necessitam ser mensurados em conjunto com CK-MB massa em todos os pacientes com suspeita de SCA. Pacientes com supradesnível de ST ou BCRE novo podem ser avaliados somente com CK-MB, para pacientes com ou suspeita de SCA sem supradesnível de ST, se disponível, troponina e/ou CK-MB massa devem ser seriadas (Figura 1). A curva bioquímica deve ser obtida a cada 8 horas nas primeiras 24-36 horas do início dos sintomas e após a cada 12-24 horas até normalização dos valores. A mioglobina é um marcador precoce que pode auxiliar em algumas situações específicas quando o paciente apresenta-se precocemente à emergência (<4 horas do início dos sintomas) e as troponinas substituem a LDH para detecção de infarto recente (> 24 horas a 7 dias de evolução). <sup>(10)</sup>

Muito importante também na avaliação inicial dos pacientes com suspeita ou SCA que seja feita a estratificação de risco inicial destes pacientes de acordo com a probabilidade dos mesmos desenvolverem eventos e complicações cardíacas isquêmicas no futuro. Na Tabela 3 estão descritas as características clínicas, do eletrocardiograma e dos marcadores séricos e os respectivos grupos de risco. O manejo do paciente desde a admissão na emergência, encaminhamento ou não para Unidade Coronariana e as condutas terapêuticas subsequentes devem ser adequadas de acordo com o risco inicial estimado (Figura 1). <sup>(11)</sup>

### Escores de risco

Recentemente, foram desenvolvidos e validados escores de estratificação de risco provenientes de análises multivariadas. Os mais utilizados e que têm demonstrado impacto na tomada de decisão clínica são os escores de TIMI para pacientes com supra e sem supra-desnível do segmento ST no ECG (Tabela 2). O escore de TIMI com supra de ST tem maior validade em pacientes submetidos à terapia de reperfusão, aqueles com escore <2 a mortalidade hospitalar é inferior a 2%, escore 5, o risco é intermediário de 10% e escores >8 estão associados com mortalidade >20%. No escore de TIMI sem supra de ST, a soma de 5-6 fatores confere risco de morte ou infarto em 30 dias de 8-15%, entre 3-4 fatores o risco é de 4-5% e no grupo com menos de 2 fatores, inferior a 2%. <sup>(12)</sup> O TIMI risk index [(frequência cardíaca \* (idade/10)<sup>2</sup>/pressão sistólica] mostrou acurácia semelhante ao escore TIMI, em pacientes SCA com e sem supradesnível de ST. Valores superiores a 25 conferem risco elevado de morbi-mortalidade <sup>(13)</sup>.

Uma estratégia para a estratificação de risco utilizando múltiplos marcadores sorológicos com o acesso simultâneo de biomarcadores de necrose miocárdica, disfunção ventricular e da atividade inflamatória vascular foi proposta recentemente <sup>(14-15)</sup>. Atualmente, o papel da inflamação e seus marcadores são reconhecidos em pacientes com SCASSST <sup>(16-20)</sup>. A mensuração dos peptídeos natriuréticos como o Peptídeo natriurético Cerebral (BNP) também, da sua fração terminal NT-proBNP (fragmento N-terminal do prohormônio BNP) melhora a estratificação de risco nos pacientes com SCASSST <sup>(21)</sup>.

Pacientes de risco moderado a alto devem ser admitidos a unidades de terapia intensiva, monitorizados e manejados com estratégias mais agressivas. Evidências mais recentes sugerem que pacientes com SCA e com características de risco baixo não necessitam internação em unidades de terapia intensiva, podendo os mesmos ser medicados com drogas antianginosas e estratificados através de testes não-invasivos após algumas horas de observação na sala de emergência. <sup>(11)</sup>

O protocolo de pacientes de baixo risco para SCA inclui os pacientes em que não se pode excluir ou confirmar o diagnóstico clínico de SCA. É necessário um período de observação de 6 a 14 horas, dentro da sala de emergência, onde os pacientes realizam coleta de série de enzimas cardíacas e permanecem com monitorização do segmento ST, quando disponível. Se dentro deste tempo os exames forem negativos, realiza-se um teste provocativo de estresse. Pacientes com testes positivos são admitidos no hospital, enquanto que os pacientes com testes negativos podem ser liberados da emergência para casa com segurança. Os estudos mostram que esta estratégia é acurada e custo efetiva, reduzindo substancialmente o número de admissões hospitalares de pacientes de baixo risco <sup>(22)</sup>.

Para pacientes com SCA sem supradesnível de ST, classificados em um grande grupo de moderado risco, permanece um importante grau



de incertezas quanto a probabilidade de eventos a longo prazo e como se otimizaria a prevenção secundária. Nos últimos anos, os marcadores inflamatórios tem ganho importância na estratificação de risco destes pacientes, alguns já com comprovada informação prognóstica. <sup>(23)</sup>

### Novos marcadores de risco

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina crucial na ativação leucocitária e endotelial, aumentando a instabilidade da placa de aterosclerose. Pacientes com SCA possuem níveis de IL-6 mais altos se comparados com pacientes cardiopatas isquêmicos crônicos. Um aumento dos níveis de IL-6 nas primeiras 48h de admissão, em pacientes com angina instável, está associado com desfecho de morte, IAM e angina refratária <sup>(24)</sup>. No estudo FRISC-II níveis de IL-6 elevados (>5ng/L) foram associados com uma maior mortalidade em 6 e 12 meses, sendo independente dos níveis de troponina na admissão <sup>(25)</sup>. Estes resultados sugerem que níveis aumentados de IL-6 podem identificar pacientes com maior risco de eventos que poderiam se beneficiar de um manejo terapêutico mais agressivo.

Entre os marcadores inflamatórios, a Proteína C-reativa (PCR), um marcador de ativação celular endotelial, mostra-se como um marcador clínico robusto por sua estabilidade e mensuração fácil. Diversos estudos sugerem que a PCR possui papel direto na fisiologia do desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Observa-se uma correlação entre aumento de troponina e níveis de PCR, embora uma significativa porcentagem dos pacientes sem elevação de troponina possuam aumento de PCR. Uma meta-análise de 2001 mostrou que níveis aumentados de PCR na admissão, em pacientes com IAM sem supra de ST ou angina instável, conferem aumento de risco de 1,5 para morte ou IAM não fatal em 30 dias. <sup>(26)</sup> Para pacientes com SCA, os valores de PCR considerados altos são maiores do que nos pacientes com doença assintomática. Níveis acima de 10 mg/L são melhores preditores no contexto da SCA, enquanto valores maiores que 3,0 mg/L em pacientes estáveis devem ser valorizados <sup>(25)</sup>. Apesar dos estudos sobre o valor prognóstico da PCR na SCA, não existem, até o momento, evidências fortes que recomendem a utilização da PCR seriada para monitorizar terapia ou atividade da doença com aplicabilidade prática.

A mieloperoxidase (MPO) é uma heme proteína produzida por neutrófilos e monócitos, sendo um marcador de estresse oxidativo endotelial. Em estudo prospectivo, pacientes com SCA e níveis de MPO aumentados tiveram um aumento estatisticamente significativo de morte ou IAM em 72h, 30 dias e em 6 meses de acompanhamento, sendo independente dos níveis de troponina e PCR, sugerindo que a MPO fornece informação prognóstica independente e distinta de outros biomarcadores estabelecidos. <sup>(27)</sup> Níveis de MPO em pacientes com SCA predizem aumento de risco para eventos cardiovasculares subsequentes e estendem as informações prognósticas de outros biomarcadores tradicionais. Junto com a Troponina T, a MPO identificou 95% de todos os eventos adversos em duas coortes de SCA. <sup>(28)</sup> Com base em estudos recentes, a MPO pode ser uma excelente candidata para a predição e estratificação das Síndromes Coronarianas Agudas, além dos marcadores tradicionais, entretanto o papel na prática clínica precisa ser ainda melhor definido.

Além dos marcadores inflamatórios, outros estímulos também têm sido relacionados com pior prognóstico em pacientes com doença coronariana instável. O peptídeo natriurético atrial (BNP), um neurohormônio, está aumentado nos períodos de instabilização na isquemia miocárdica. A dosagem de BNP nos primeiros dias após um evento pode ser utilizado como um marcador preditivo de morbidade e mortalidade, mesmo ajustado para níveis de troponina. <sup>(29)</sup> Níveis de BNP >80pg/ml estão relacionados com maior incidência de eventos na fase hospitalar, em 30 dias e 1-2 anos subsequentes. Aqueles que permanecem com valores acima deste ponto, apresentam um risco 2 vezes de evoluir para óbito ou insuficiência cardíaca em comparação com aqueles sem alteração deste marcador, da mesma forma que elevações de BNP tardias, após 4-7 dias foram descritas como relacionadas a um pior prognóstico. Para alguns especialistas, BNP deveria ser incorporado a avaliação de risco de indivíduos com SCA, especialmente aqueles com troponina negativa, embora evidências sobre qual a estratégia ser adotada nestes casos identificados como de maior risco ainda não foram estabelecidas. <sup>(30)</sup>

Diversos outros marcadores inflamatórios têm sido estudados, com TNF- $\alpha$ , CD40, VCAM, ICAM, IL-10 e IL-8 entre outros, possuindo papel promissor prognóstico em pacientes com SCA de risco moderado, mas ainda necessitam de estudos complementares para validarem seu uso na prática clínica. <sup>(26)</sup>

### Considerações finais

Nos últimos anos foi consolidada a importância da triagem de pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. Dados da história clínica dirigida, eletrocardiograma precoce e seriado, marcadores séricos de lesão miocárdica permanecem peças-chaves na identificação de casos de risco, bem como na escolha de terapia inicial. As troponinas assumiram uma posição de destaque e atualmente, são preferenciais a CK-MB, na sua disponibilidade, especialmente para estratificação de SCA sem supra-desnível de ST. Outros marcadores também mostraram impacto em estudos clínicos, como PCR, mieloperoxidase, embora ainda sem uma conotação prática evidente. Entre os novos marcadores, o BNP parece com características únicas que permite seu uso precoce e seriado na identificação de risco em curto e médio prazo, entretanto o uso desta informação para tomada de decisão, por exemplo, em uma alta hospitalar precoce ou terapia mais intensiva precisa ser avaliado em estudos prospectivos.

Quadro 1: Diagnóstico diferencial de dor torácica:	
Angina pectoris / infarto agudo do miocárdio	
Outras causas cardiovasculares	
Origem Isquêmica	
Estenose Aórtica	
Miocardiopatia Hipertrófica	
Hipertensão Arterial Grave	
Hipertensão Pulmonar	
Insuficiência Aórtica	
Anemia/Hipóxia	
Origem Não-Isquêmica	
Dissecção de Aorta	
Pericardite	
Prolapso de válvula mitral	
Doenças Gastroesofágicas	
Espasmo Esofágico	
Refluxo Esofágico	
Ruptura do Esôfago	
Úlcera Péptica	
Pancreatite / Colecistite	
Causas Psicogênicas	
Ansiedade	
Depressão	
Ganho Secundário	
Causas Neuromusculares/queléticas	
Síndrome do Desfiladeiro Torácico	
Doença Degenerativa da Coluna Cervical/torácica	
Costocondrite ( Síndrome de Tietze)	
Herpes zoster	
Dor de parede torácica	
Causas Pulmonares	
Embolia Pulmonar/ Infarto Pulmonar	
Pneumotórax	
Pneumonia com envolvimento pleural	

Quadro 2. Diagnóstico diferencial de acordo com as características clínicas da dor torácica

	DURAÇÃO	QUALIDADE	DESENCADEANTE	ALÍVIO	LOCALIZAÇÃO
Angina	5-15 min Episódio prolongado mais que 20 min	Visceral (pressão)	Durante esforço, emoção, frio, alimentação copiosa. Pode ocorrer em repouso	Repouso, nitrato	Substernal, irradiação pescoço, braço, mandíbula, ombro, abd sup
Prolapso Mitral	Minutos a horas	Superficial	Espontânea	Tempo	Tórax Anterior Esq
Dissecção da Aorta	Contínua, episódio dor intensa com alívio após	Lancinante	Espontânea		Tórax /Dorso
Pericardite	Contínua	Pleurítica	Tosse-respiração.	Sentado, flexão anterior do corpo	Precordial
Embolia Pulmonar	Contínua	Visceral (pressão)	Espontânea/ Súbita. Associada a Dispneia/Tosse/Hemoptise		Tórax/Dorso
Refluxo Esofágico	10 min a 1 h	Visceral	Posição deitado, Jejum	Alimentação, antiácidos, eructação	Substernal, epigástrica, pode irradiar para dorso
Espasmo Esofágico	5-60 min	Visceral	Espontânea, líquidos gelados, exercícios	Nitrato	Substernal, pode irradiar dorso, braços e mandíbula
Úlcera Péptica	Horas	Visceral, queimação	Jejum, alimentos ácidos	Alimento, antiácidos	Epigástrica, substernal
Doença Biliar	Horas	Visceral, tipo cólica	Espontânea, alimento	Tempo, analgesia	Epigástrica
Cervicalgia	Variável	Superficial	Movimentação/palpação o cabeça e pescoço Tosse/Espiro	Tempo, analgesia	Braço, pescoço. Associada a parestesias
Hiper ventilação	Horas com acentuações curtas de 2-3 minutos	Visceral	Emoção, taquipnéia	Remover estímulo	Substernal, infra-esternal esquerda
Músculo-esquelética	Variável	Superficial / Localizada	Movimento, palpação Ponto doloroso	Tempo, analgesia	Múltiplas

Tabela 1. Características clínicas e probabilidade de Infarto do Miocárdio em pacientes apresentando novo episódio de dor torácica.

Característica Clínica	Razão de probabilidade
Dor no tórax ou braço esquerdo	2,7
<b>Irradiação da dor para:</b>	
Ombro direito	2,9
Braço esquerdo	2,3
Ambos braços	7,1
Dor torácica como sintoma mais importante	2
História de IAM prévio	2
Náusea e Vômito	1,9
Diáforese	2
3.º. Bulha cardíaca	3,2
Hipotensão (PA sistólica $\leq$ 80mmHg)	3,1
Estertores Pulmonares	2,1
Dor pleurítica	0,2
Dor torácica aguda ou em facada	0,3
Alteração com a posição	0,3
Reprodução a palpação	0,3

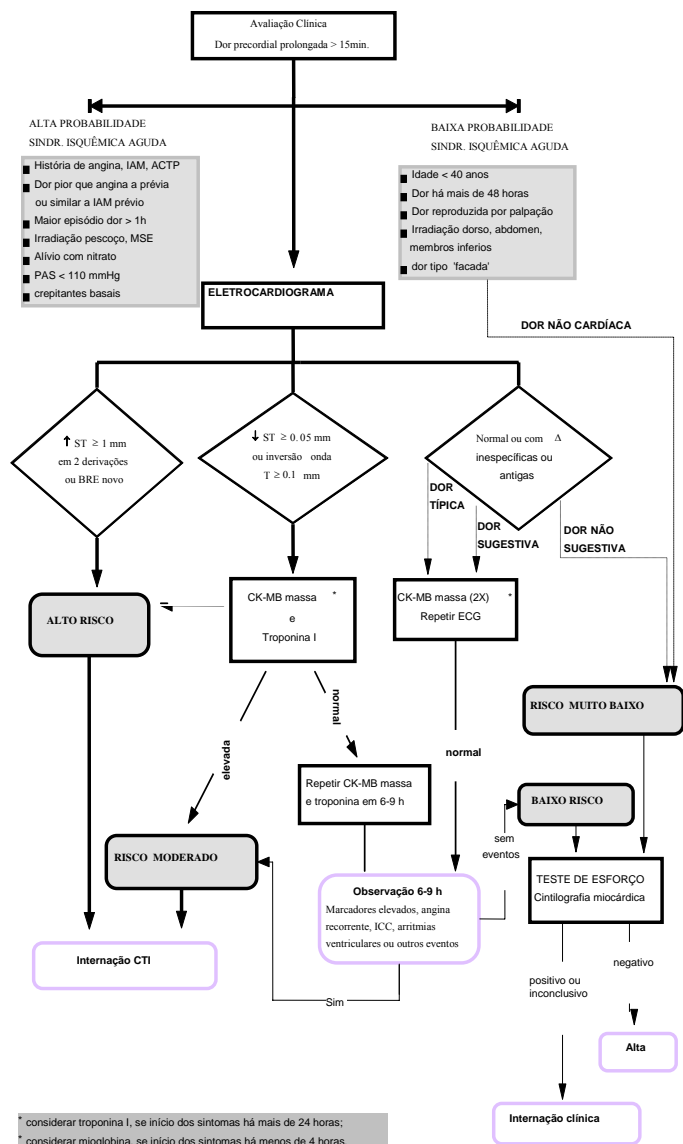
Tabela 2. Escores de risco TIMI para Síndromes Coronarianas Agudas com e sem supra-desnível do segmento ST.

SCA sem supra-desnível ST	Pontuação
Idade $\geq$ 65 anos	1
$\geq$ 3 fatores de risco para DAC	1
Obstrução coronária prévia $\geq$ 50%	1
Alteração do segmento ST $\geq$ 0,5 mm	1
Angina grave ( $\geq$ 2 episódios angina nas últimas 24 horas)	1
Uso aspirina nos últimos 7 dias	1
Marcadores séricos elevados	1
<b>Total</b>	<b>7</b>

IAM com supra-desnível ST	Pontuação
Idade $\geq$ 75 anos	3
65-74 anos	2
História diabetes, hipertensão ou angina	1
<b>Exame físico:</b>	
PA sistólica $<$ 100 mmHg	3
FC $>$ 100 bpm/min	2
Classe Killip II-IV	2
Peso $<$ 67 kg	1
Supradesnível ST anterior ou BCRE	1
Tempo para terapia reperfusão $>$ 4h	1
<b>Total</b>	<b>14</b>

Figura 1. Estratificação inicial de risco para pacientes que apresentam dor torácica e/ou sintomas sugestivos de síndromes isquêmica aguda do miocárdio.



## Referências:

1. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996;334:1498-504.
2. Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, et al. National Heart Attack Alert Program Position Paper: Chest Pain Centers and Programs for the Evaluation of Acute Cardiac Ischemia. *Ann Emerg Med* 2000; 35:462-471.
3. Klinkman MS, Stevens D, Gorenflo DW. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. *J Fam Pract* 1994;38:345-52.
4. Fruergaard P, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1028-34.
5. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 1998;280:1256-63.
6. Pryor DB; Harrell FE Jr; Lee KL; Califf RM; Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75:771-80.
7. Goldman L. Triage of Patients with Acute Chest Pain and Possible Cardiac Ischemia. *Ann Intern Med* 2003;139:987-95.
8. Lee TH, Goldman L. Evaluation of patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-1195.
9. Diamond GA, Forester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350.
10. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:8-14.
11. Polanczyk CA, Lee TH. Os algoritmos diagnóstico e prognóstico de Goldman: resultados e análise crítica. Em: Bassan R, ed. Síndrome coronariana aguda em unidades de dor torácica. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000:225-236.
12. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R. et al. Task Force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
13. [Ilkhanoff L](#), [O'Donnell CJ](#), [Camargo CA](#), [O'Halloran TD](#), [Giugliano RP](#), [Lloyd-Jones DM](#). Usefulness of the TIMI Risk Index in predicting short- and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6):773-7.
14. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, 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;105:1760-1763.
15. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in Acute Coronary Syndromes - Moving Toward a Multimarker Strategy. *Circulation* 2003; 108:250-252.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
17. Morrow DA, Rifai N, Antman Em, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
18. Heeschen C, Hamm CH, Bruemmer J, Simoons-Sel MI. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542.
19. 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;343:1139-1147.
20. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-1415.
21. Armstrong P, Siegbahn A, Lindahl B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
22. Goodacre S, Calvert N. Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emerg Med J* 2003; 20:429-433.
23. Armstrong JE, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006; 113: e72-e75.
24. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary disease. *JAMA* 2001; 286: 2107-2113.
25. Armstrong JE, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes Part II: Acute-Phase Reactants and Biomarkers of Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2006; 113: e152-e155.
26. Armstrong JE, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes Part III: Biomarkers of Oxidative Stress and Angiogenic Growth Factors. *Circulation* 2006; 113: e289-e292.
27. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V et al. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
28. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase Serum Levels Predict Risk in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-1445.
29. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
30. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005;294:2866-71.

Resultados de uma Unidade de Dor Torácica: comparação com atendimento de emergência  
baseado em protocolos

Mariana Vargas Furtado

Carisi Anne Polanczyk

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.  
Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Título abreviado: Impacto de uma Unidade de Dor Torácica

Palavras chaves: dor torácica, unidade especializada, prognóstico

Endereço para correspondência:

Mariana Vargas Furtado

Casemiro de Abreu, 370/202

90420-000, Porto Alegre, RS

Fone: 8119 8423

e-mail: mvargasfurtado@gmail.com

## **Resumo**

Introdução: Muitos pacientes que procuram o serviço de emergência por dor torácica apresentam sintomas atípicos, fazendo do diagnóstico clínico de síndrome coronariana aguda (SCA) um desafio. Diferentes estratégias foram descritas para aumentar a agilidade e eficiência na avaliação e manejo dos pacientes com dor torácica aguda atendidos em serviços de emergências.

Objetivo: avaliar os resultados da implementação de uma Unidade de Dor Torácica (UDT), no atendimento de pacientes com SCA e sua contribuição para modificação de indicadores clínico-assistenciais e de desfechos clínicos.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes atendidos no Serviço de Emergência com queixa de dor torácica aguda ou forte suspeita de SCA em dois períodos de tempo: após a implementação de protocolo assistencial para SCA (n=663) e após a inauguração de uma UDT (n=450) dentro do Serviço de Emergência. Os indicadores de qualidade adotados e analisados foram a adesão de protocolos assistenciais, tempo de internação hospitalar e mortalidade hospitalar.

Resultados: Observamos uma maior adesão aos protocolos assistenciais durante o período da UDT quando comparado com o período sem área física dedicada. Após ajuste para características das populações, ter sido admitido após implementação da UDT esteve relacionado a uma redução na mortalidade de 65% (RC 0,35 IC 95% 0,14-0,88; p=0,03) e uma tendência a menos complicações hospitalares (RC 0,63 IC95% 0,37-1,07; p=0,09). Não encontramos diferença estatística na mediana de tempo de permanência hospitalar, 7 dias (AIQ 4-12) após protocolo assistencial e 6 dias (AIQ 4-11) no período após UDT (p=0,10).

Conclusão: Após implementação de unidade especializada dentro do serviço de emergência, houve um incremento de adesão aos protocolos assistenciais para manejo de pacientes com SCA, com reflexo nas taxas de mortalidade ao longo dos períodos estudados.

## **Introdução**

Muitos pacientes que procuram o serviço de emergência por dor torácica apresentam sintomas atípicos, fazendo do diagnóstico clínico de síndrome coronariana aguda (SCA) um desafio. Em aproximadamente 2% a 6% dos pacientes com dor torácica o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) não é estabelecido, sendo inadvertidamente liberados da emergência para casa, com um risco aumentado de mortalidade. Por outro lado, mais de 60% dos pacientes hospitalizados por SCA, após avaliação intra-hospitalar, não possuem IAM ou angina instável. Muitos tratamentos para SCA são tempo-dependentes e quando iniciados precocemente reduzem mais eficientemente as taxas de morbidade e mortalidade <sup>1</sup>.

Neste contexto, nos últimos anos, diferentes estratégias foram descritas para aumentar a agilidade e eficiência na avaliação e manejo dos pacientes com dor torácica aguda atendidos em serviços de emergências <sup>2,3</sup>. A implementação de protocolos e rotinas assistenciais, fluxogramas diagnósticos, culminando com a disseminação das Unidades de Dor Torácica, demonstraram uma maior ou menor capacidade de melhorar indicadores de qualidade assistencial nesta população.

Em 2003, demonstramos que em um contexto de recursos limitados, superlotação do serviço de emergência, processos inadequados e sem leitos destinados ao atendimento destes pacientes, o desenvolvimento e implementação de protocolo assistencial para manejo de pacientes com dor torácica e suspeita de SCA esteve relacionado com redução de eventos cardiovasculares e melhoria de práticas clínicas baseadas em evidências <sup>4</sup>. Nesta perspectiva, a estruturação e organização do manejo destes pacientes avançou para uma área física dedicada, a exemplo das Unidades de Dor Torácica implementadas em outras instituições.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os resultados da implementação de uma Unidade de Dor Torácica, em um Hospital Universitário do sul do Brasil, no atendimento de

pacientes com SCA e sua contribuição para modificação de indicadores clínico-assistenciais e de desfechos clínicos.

## **Métodos**

### Pacientes

Estudo realizado no Serviço de Emergência Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, centro terciário de referência para tratamento de doenças vasculares agudas. Foram incluídos no estudo todos os pacientes encaminhados à Emergência com queixa de dor torácica aguda ou forte suspeita de SCA em dois períodos de tempo: de junho de 2000 a dezembro de 2001, após a implementação de protocolo assistencial para SCA, e em abril de 2006 a outubro de 2007, após a inauguração de uma Unidade de Dor Torácica no serviço de Emergência. A triagem destes pacientes, nos dois períodos, foi realizada pela equipe de enfermagem do Hospital, baseada em fluxograma da Instituição, sem influência dos pesquisadores.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital e em ambos os períodos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### Coleta de dados

As informações sobre os casos foram coletadas utilizando questionário padronizado que inclui as informações necessárias ao estudo: características demográficas, descrição da história dos sintomas atuais, exame físico, tempo de atendimento e procedimentos desde a chegada à Emergência até a alta do paciente, exames solicitados e diagnóstico final.

As condutas adotadas dentro da emergência foram de responsabilidade dos médicos assistentes do HCPA, sem influência da equipe pesquisadora.

O diagnóstico de IAM foi definido utilizando aos seguintes critérios: típico aumento e queda de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica: (CKMB e CK total no período 2000/2001, Troponina ainda não era dosada como rotina na instituição neste período, e CKMB

e Troponina no período 2006/2007 do estudo) - com pelo menos um dos seguintes: a) sintomas de isquemia miocárdica; b) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; c) alterações no ECG indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST). Angina instável foi definida como dor anginosa em repouso acompanhada de alterações isquêmicas transitórias de segmento ST ou alteração de onda T no ECG, sem alteração em marcadores de necrose miocárdica, necessitando de tratamento farmacológico e/ou procedimento de revascularização.

#### Protocolo Assistencial e Unidade de Dor Torácica

Em janeiro de 2000, foi desenvolvido e implementado, no serviço de Emergência de nossa Instituição, um protocolo assistencial para manejo de pacientes com infarto agudo do miocárdio e angina estável<sup>4</sup>. O protocolo foi baseado em evidências da literatura, incluindo diretrizes nacionais e internacionais, sendo adaptado a práticas locais e recursos disponíveis (Anexo I). Antes de seu uso na prática foi amplamente discutido e aprovado por lideranças e pelo corpo clínico do Hospital. Foi disponibilizado primeiramente através de documento impresso e posteriormente em formato eletrônico na intranet da instituição. Em junho de 2000 indicadores clínicos passaram a ser coletados prospectivamente, servindo como base para avaliação de desempenho do serviço.

Em janeiro de 2006, o serviço de Emergência da nossa instituição teve sua área física reformulada, sendo destinada uma área restrita de 5 leitos para atendimento exclusivo de pacientes com suspeita de eventos vasculares maiores (Unidade Vascular). Estes pacientes compreendem casos de SCA, acidente vascular cerebral, dissecação de aorta e tromboembolia pulmonar, sendo estas duas últimas condições infrequentes em nosso atendimento. A maioria dos casos consiste em IAM e angina instável e são manejados de acordo com protocolo assistencial revisado, por uma equipe rotineira fixa e consultoria diária do serviço de cardiologia. Neste trabalho estaremos descrevendo o atendimento dos pacientes encaminhados



por dor torácica com suspeita de SCA e assim, para melhor compreensão, denominamos a unidade como Unidade de Dor Torácica (UDT).

### Seguimento e Desfechos de Interesse

A evolução dos pacientes e os desfechos clínicos foram acompanhados prospectivamente durante a internação hospitalar e posteriormente através de busca ativa em registros de prontuário.

Foram considerados desfechos intra-hospitalares óbito por causa cardiovascular e complicações maiores combinadas que incluíram arritmias com repercussão hemodinâmica, angina recorrente, insuficiência cardíaca congestiva e óbito.

Os indicadores de qualidade adotados e analisados foram a adesão aos protocolos assistenciais, tempo de internação hospitalar e mortalidade hospitalar. A adesão ao protocolo assistencial foi definido através da adoção de algumas condutas previstas em ambas versões do protocolo, considerando a prescrição nas primeiras 24 horas de admissão de ácido acetil salicílico (AAS), beta-bloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA), e a realização de cineangiocoronariografia naqueles pacientes considerados de alto risco (IAM ou alterações do segmento ST no eletrocardiograma). Para cada item presente foi atribuído um ponto no escore final, variando de 0 a 4.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em percentual e intervalo de confiança de 95% e as variáveis contínuas como média e desvio padrão e em mediana e amplitude interquartis (AIQ) para tempo de permanência hospitalar. Na comparação entre grupos, foi utilizado teste exato de Fisher para variáveis categóricas, teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e de Wilcoxon para variáveis sem distribuição normal. Foi realizada análise de regressão logística para estabelecer o efeito dos períodos estudados nos desfechos hospitalares, incluindo características clínicas e demográficas diferentes entre os dois períodos

com  $p < 0,20$ . Foram selecionadas pelo método manual e *stepwise* aquelas variáveis com efeito na variável de interesse com  $p < 0,10$ . O efeito do período estudado no tempo de permanência hospitalar foi comparado através de modelos lineares, ajustando para características de base das populações.

Os dados foram analisados no pacote estatístico SPSS 13.0 for Windows. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para valores de  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

Foi incluído no período após implementação de protocolo assistencial um total de 663 pacientes, dos quais 261 (39,4%) tiveram o diagnóstico de SCA estabelecido. No período após criação da Unidade de Dor Torácica foram incluídos 450 pacientes, com 291 (64,7%) pacientes com o diagnóstico de SCA. As características dos pacientes com SCA de acordo com período estudado são apresentadas na Tabela 1. Observamos, no período após a implementação da UDT, que os pacientes eram mais velhos, com maior taxa de hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Não houve diferença estatística entre a proporção de diagnóstico de IAM, 38% e 44% no período apenas do protocolo assistencial e UDT respectivamente ( $p=0,14$ ). Entretanto, no período após protocolo assistencial o diagnóstico de IAM com supradesnível de ST foi mais freqüente (45%) quando comparado ao período após UDT (25%) ( $p=0,001$ ).

O tratamento farmacológico prescrito nas primeiras 24 horas de internação foi comparado entre os dois períodos e são apresentados na Tabela 2. Houve um acréscimo na taxa de prescrição de inibidor da ECA de 52% no período de protocolos assistenciais para 64% no período da UDT ( $p=0,05$ ) e uma tendência semelhante com o uso de heparina. Por outro lado, a taxa de prescrição de nitrato foi menor na UDT (60%) em relação ao período de protocolos assistenciais (73%) ( $p=0,02$ ). Quanto à prescrição de estatinas, 220 (77,5%)

pacientes tiveram esta medicação prescrita no período da UDT, assim como 195 (67%) pacientes fizeram uso de clopidogrel neste período. Não dispomos desta informação no período inicial dos protocolos assistenciais (2000/2001), pois as estatinas e o clopidogrel não eram medicações padronizadas e previstas no protocolo em nossa instituição naquela época. Em relação ao uso de trombolítico, podemos observar uma taxa de prescrição maior após protocolos assistenciais quando comparado ao período da UDT, 6,1% e 0,3% respectivamente ( $p<0,001$ ).

Quando analisamos os procedimentos realizados, podemos ver ao longo dos 5 anos um aumento de 60,2% para 77,3% na taxa de cineangiocoronariografia ( $p<0,001$ ). Entretanto, o número de intervenção coronariana percutânea (ICP) foi maior no período de protocolos assistenciais em relação ao período da UDT, 102 (39%) e 90 (31%) respectivamente ( $p=0,05$ ). A taxa de revascularização miocárdica cirúrgica (CRM) foi semelhante nos dois períodos. Estes dados estão representados na Figura 1.

Observamos uma maior adesão aos protocolos assistenciais durante o período da UDT, com taxas de escore de adesão mais elevadas quando comparado com o período sem área física dedicada (Figura 2). Entretanto, não houve associação entre escores de adesão e mortalidade, nos escores de 0 a 4, o percentual de óbitos foi de 12,5%, 7%, 3,1%, 2,9% e 7,5% ( $p=0,23$ ), respectivamente.

Em relação aos desfechos intra-hospitalares, não observamos diferenças estatísticas entre a ocorrência de eventos entre os dois períodos, com uma tendência para menor mortalidade após a UDT (Tabela 2). Na análise multivariada para controle de variáveis de risco e diferenças entre os dois períodos, ter sido admitido após implementação da UDT resultou em uma redução na mortalidade de 65% (OR 0,35 IC 95% 0,14-0,88;  $p=0,03$ ). Estes resultados são apresentados na Tabela 3, assim como a análise para complicações maiores. Não encontramos diferença estatística na mediana de tempo de permanência hospitalar, 7 dias

(AIQ 4-12) após protocolo assistencial e 6 dias (AIQ 4-11) no período após UDT ( $p=0,10$ ). Mesmo após ajuste através da análise de variância para idade, diabetes e hipertensão não houve diferença estatística: médias de 9,9 dias ( $EP \pm 0,53$ ) no período de protocolos assistenciais e 8,6 dias ( $EP \pm 0,50$ ) no período da UDT ( $p=0,09$ ).

### **Discussão**

Nosso estudo analisou de forma prospectiva o impacto da implementação de uma unidade especializada, dentro do serviço de emergência, destinada à avaliação e manejo de pacientes com SCA. Encontramos uma redução expressiva de mortalidade (65%) no período em que esta estratégia foi estabelecida, em relação ao período em que apenas protocolos assistenciais foram implementados.

A criação de unidades de dor torácica tem sido difundida como alternativa para melhorar indicadores de qualidade assistenciais, sendo estudada e analisada por diferentes metodologias. Até o presente, acredita-se que as unidades são custo-efetivas por reduzirem tempo de internação hospitalar e número de readmissões, mas não havia sido identificado alterações em taxa de eventos intra-hospitalares<sup>5-10</sup>.

Em uma revisão sistemática, *Goodacre S.*<sup>11</sup> analisou de forma crítica a efetividade das unidades de dor torácica. Foram identificados 6 estudos, todos de instituições norte-americanas, que compararam desfechos intra-hospitalares em pacientes com SCA admitidos em unidade de dor torácica com pacientes atendidos em emergência sem unidade específica, concluindo que as unidades de dor torácica são uma alternativa segura na admissão hospitalar de pacientes com SCA, mas não possuem evidência convincente de melhorias nos desfechos cardiovasculares maiores. Ensaios clínicos randomizados demonstram redução de permanência hospitalar de pacientes atendidos em unidade de dor torácica quando comparados com pacientes atendidos usualmente pela equipe de emergência<sup>5-9</sup>, assim como

redução de custos, \$ 567 dólares economizados por paciente tratado <sup>6</sup>. Em ensaio clínico randomizado Inglês <sup>8</sup>, o custo inicial foi mais elevado com o atendimento de pacientes em unidade de dor torácica, mas que foi compensado pelos custos de maior taxa de re-internação no grupo controle, sendo a implementação da unidade de dor torácica considerada custo-efetiva. Não houve, entretanto, diferença nas taxas de eventos cardiovasculares durante a internação hospitalar. No estudo ESCAPE, ensaio clínico que avaliou 14 hospitais ingleses, 7 randomizados para manejo de pacientes em unidade de dor torácica, não houve diferença na taxa de admissão de pacientes com dor torácica, sendo registrada uma taxa de eventos de 1,7% naqueles pacientes liberados das unidades de dor torácica <sup>12</sup>.

Em estudo prévio publicado por nosso grupo comparamos os dados do período após a implementação de protocolos assistenciais, com dados do ano de 1999, anterior ao uso de protocolos. Observamos uma significativa melhora na qualidade dos cuidados, com aumento na taxa de prescrição de drogas para manejo de SCA e uso de estratégias invasivas de reperfusão miocárdica, associadas a uma redução de mortalidade <sup>4</sup>. Estes dados reforçam nossos achados com relação ao impacto da implementação da unidade especializada dentro do serviço de emergência, visto que houve uma maior adesão aos protocolos assistenciais refletida em maiores taxas do escore de adesão.

Estudos que avaliaram a implementação de protocolos assistências e o seguimento de diretrizes para manejo da SCA mostraram impacto em desfechos cardiovasculares. O estudo CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines), uma iniciativa americana para melhorar a qualidade de atendimento de pacientes com SCA sem supradesnível de ST, avaliou 350 hospitais, com um total de 64.775 pacientes, quanto à adesão às recomendações das diretrizes internacionais. Foi observada uma redução na taxa de mortalidade intra-hospitalar quanto maior a adesão aos protocolos assistenciais, 6,36% para hospitais com taxa

de adesão no primeiro quartil e 4,17% para hospitais com taxa de adesão no quarto quartil. Considerando toda a população, a porcentagem da prescrição de AAS foi de 92% ,  $\beta$ -bloqueador de 79%, heparina de 82% e de clopidogrel de 41%<sup>13</sup>. Taxas, estas, comparáveis às encontradas em nossa instituição. Alguns motivos podem ser levantados para ausência de associação entre adesão aos itens do nosso protocolo e mortalidade, entre eles, baixo poder para uma pequena magnitude do efeito, simplificação da pontuação do escore em alguns itens e real ausência de relação entre estes fatores.

A redução de mortalidade relacionada à implementação da UDT em nosso estudo diverge de resultado dos estudos prévios, o que nos leva a considerar algumas hipóteses. Nosso hospital é uma instituição pública com repercussão direta da sobrecarga assistencial do sistema. Práticas destinadas à melhora da qualidade são mais efetivas, pois partem de uma referência com pior desempenho, com maior espaço para desenvolvimento. Provavelmente, em estudos realizados em hospitais americanos e europeus, o gradiente de melhora é mais estreito, possuindo conseqüentemente, um impacto menor. Além disso, observamos taxas de complicações semelhantes nos dois períodos estudados, o que pode estar relacionado com a história natural da doença e gravidade dos pacientes, a queda da mortalidade pode refletir, assim, um maior cuidado e melhores práticas da equipe.

Consideramos, é claro, que a redução de mortalidade é multifatorial e podemos atribuí-la, também, ao incremento de terapias consideradas essenciais na redução de eventos cardiovasculares. Em meta-análise que avaliou o uso de estatinas em prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, demonstrou-se uma redução de 21% no risco de mortalidade com a prescrição desta droga<sup>14</sup>. Em ensaio clínico com mais de 12.000 pacientes com SCA, a adição de clopidogrel à prescrição de aspirina reduziu em 20% a ocorrência de eventos combinados (óbito por causa cardiovascular, IAM não fatal e acidente vascular cerebral)<sup>15</sup>. Entretanto, nenhuma destas terapias, mesmo em condições ideais de ensaios

clínicos randomizados, apresentaram benefício tão expressivo como 65% de redução de mortalidade encontradas em nosso estudo após a implementação da UDT mesmo em condições clínicas adversas, levando a impressão de que, de fato, o emprego desta estratégia contribuiu significativamente para este achado.

Nosso estudo é um estudo observacional de comparação histórica e apresenta limitações inerentes ao delineamento empregado, com um período longo de 5 anos entre os períodos analisados, sem possuir um grupo controle contemporâneo. Sabemos que nos últimos anos houve uma melhora no tratamento medicamentoso e aprimoramento das técnicas de reperfusão miocárdica o que pode ter contribuído para uma redução nas taxas de mortalidade a curto e médio prazo. Assim como, a adoção de práticas institucionais leva a um aumento de adesão às diretrizes, além de existir uma tendência secular de modificação do comportamento clínico. Por estas razões, torna-se difícil determinar a relação causa-efeito e impacto individual de cada intervenção.

Em conclusão, após implementação de unidade especializada dentro do serviço de emergência, houve um incremento de adesão aos protocolos assistenciais para manejo de pacientes com SCA, concomitante à redução nas taxas de mortalidade ao longo dos períodos estudados. Nosso estudo reforça o conceito de que o emprego de estratégias para melhorias na qualidade de atendimento é factível e pode traduzir-se em melhoria continuada de resultados clínicos.

## Referências

1. Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, et al. National Heart Attack Alert Program Position Paper: Chest Pain Centers and Programs for the Evaluation of Acute Cardiac Ischemia. *Ann Emerg Med.* 2000; 35:462-471
2. Goodacre S, Calvert N. Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emerg Med J* 2003; 20:429-433.
3. Lee T H, Goldman L. Evaluation of patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000; 342: 1187-95.
4. Polanczyk C A, Biolo A, Furtado M, et al. Improvement in Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Crit Pathways in Cardiol* 2003; 2:222-230.
5. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, et al. An Emergency Department-Based Protocol for Rapid Ruling Out Myocardial Ischemia Reduces Hospital Time and Expense: Results of a Randomized Study (ROMIO). *JACC.* 1996; 28:25-33.
6. Roberts R R, Zalenski R J, Mensah E K, et al. Costs of an emergency department – based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997, 278: 1670-6.
7. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A Clinical Trial of Chest-Pain Observation Unit for Patients with Unstable Angina. *N Engl J Med.* 1998; 339:1882-88.
8. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, et al. Randomised controlled trial economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 2004; 328(7434): 254.



9. Goodacre S, Cross E, Lewis C, et al. Effectiveness and safety of chest pain assessment to prevent emergency admissions: ESCAPE cluster randomized trial. *BMJ* 2007; 335:659-662.
10. Somekh N, Rachko M, Husk G, et al. Differences in diagnosis evaluation and clinical outcomes in the care of patients with chest pain based on admitting service: the benefits of a dedicated chest unit.
11. Goodacre S T. Should we establish chest pain observation units in UK? A systematic review and critical appraisal of the literature. *J Accid Emerg Med* 2000; 17:1-6
12. Arnold J, Goodacre S, Morris R, ESCAPE Research Team. Structure, process and outcomes of chest pain units established in the ESCAPE trial. *Emerg Med J.* 2007; 24(7):462-6
13. Peterson E D, Roe M T, Mulgund J, et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients with Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2006; 296: 1912-1920.
14. Baigent C, Keech A, Kearney P M, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
15. Yusuf S, Menta S R, Zhao F, et al, on behalf CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators: Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:966-972.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com diagnóstico de SCA de acordo com o período estudado.

Característica	Protocolos	Unidade de Dor	p
	Assistenciais N=261(%)	Torácica N=291(%)	
Idade, anos *	61 ( $\pm$ 12,4)	64 ( $\pm$ 12,1)	0,010
Sexo masculino	143 (54,8)	150 (51,5)	0,500
Hipertensão arterial sistêmica	201 (77)	257 (88,3)	0,001
Diabetes mellitus	71 (27,2)	129 (44,3)	<0,001
Dislipidemia	147 (56,3)	133 (45,7)	0,014
Tabagismo ativo	51 (19,5)	57 (19,6)	1,000
Infarto do miocárdio prévio	100 (38,3)	111 (38,1)	1,000
Cirurgia revascularização prévia	30 (11,5)	47 (16,2)	0,140
Exame físico na admissão			
PAS mmHg *	138 ( $\pm$ 32)	142 ( $\pm$ 30)	0,170
PAD mmHg *	83 ( $\pm$ 19)	83 ( $\pm$ 18)	0,900
FC bpm *	76 ( $\pm$ 18)	81 ( $\pm$ 20)	0,003
CKMB máximo U/L *	89,4 ( $\pm$ 156,4)	53,6 ( $\pm$ 80,9)	0,001
Diagnóstico Final			
Infarto agudo do miocárdio	99 (37,9)	129 (44,3)	0,140
Com supra ST	45 (45,5)	32 (24,8)	0,001
Sem supra ST	54 (54,5)	97 (75,2)	0,001
Angina Instável	162 (62,1)	162 (55,7)	0,140

\* media ( $\pm$ DP)

PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; FC – frequência cardíaca;

Tabela 2. Eventos intra-hospitalares e terapia farmacológica prescrita nas primeiras 24 horas de admissão por período.

<b>Desfechos</b>	<b>Protocolos Assistenciais</b>	<b>Unidade de Dor Torácica</b>	<b>p</b>
	N (%)	N (%)	
<b>Eventos</b>			
Óbitos	14 (5,4)	8 (2,7)	0,13
Complicações combinadas	45 (17,2)	48 (16,5)	0,82
Insuficiência cardíaca	15 (5,7)	20 (6,9)	0,60
Arritmias	3 (1,1)	4 (1,4)	1,00
Angina Recorrente	24 (9,2)	24 (8,2)	0,76
Permanência hospitalar, dias *	7 (4-12)	6 (4-11)	0,10
<b>Prescrição</b>			
AAS	230 (88,1)	268 (92,1)	0,15
β-bloqueador	190 (72,8)	208 (73,2)	0,92
Inibidor-ECA	136 (52,1)	182 (64,1)	0,005
Heparina	183 (70,1)	220 (76,7)	0,10
Antagonista calico	35 (11,9)	35 (12)	1,00
Nitrato	191 (73,2)	175 (60,1)	0,02

\* mediana (AIQ)

Tabela 3. Análise de regressão logística para desfechos intra-hospitalares, controle de variáveis de risco e diferenças entre os dois períodos.

<b>Desfecho</b>	<b>RC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Óbito</b>			
Idade	1,05	1,01 - 1,09	0,01
Infarto agudo do miocárdio	10,8	3,11 - 37,40	<0,001
Período após UDT	0,35	0,14 - 0,88	0,03
<b>Complicações combinadas</b>			
Infarto agudo do miocárdio	2,23	1,31 - 3,77	0,003
Diabetes mellitus	1,79	1,04 - 3,07	0,036
Período após UDT	0,63	0,37 - 1,07	0,09

RC – razão de chances ; IC 95% - intervalo de confiança de 95%

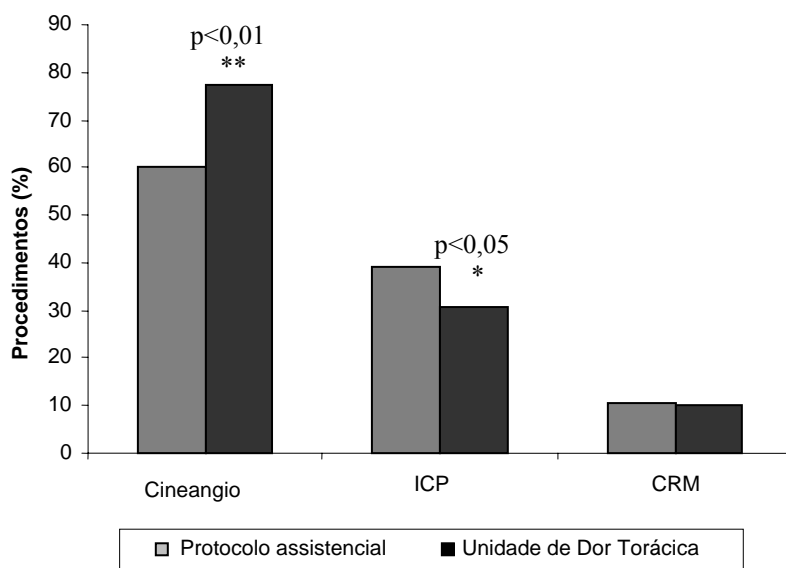


Figura 1. Comparação entre períodos na porcentagem de realização de cineangiografias, revascularização percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).

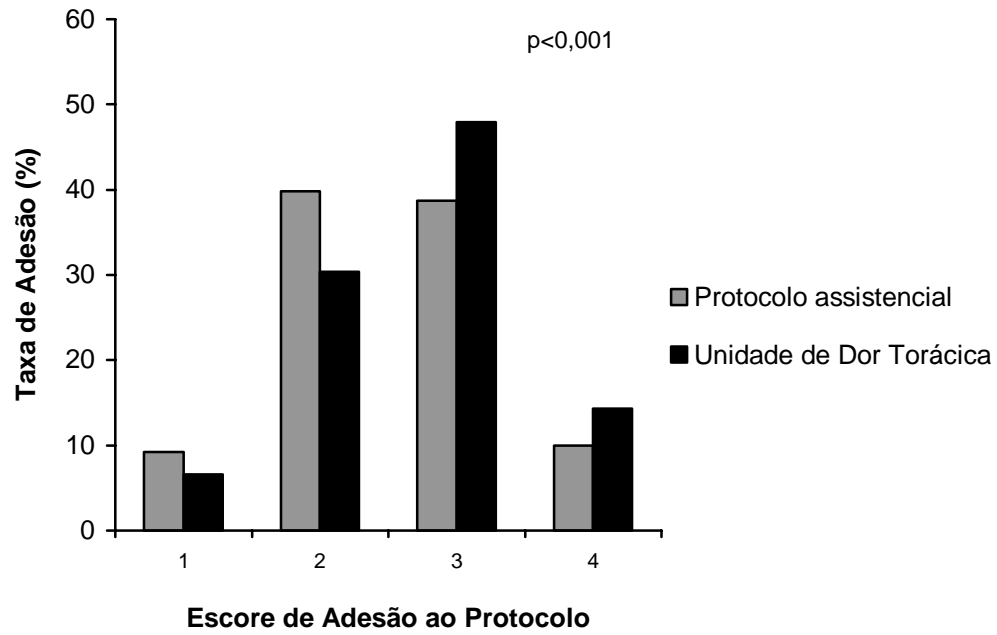


Figura 2. Escore de adesão aos itens do protocolo assistencial de manejo da SCA, de acordo com período estudado.

Results of a Chest Pain Unit: a comparison with protocol-based emergency care

Mariana Vargas Furtado

Carisi Anne Polanczyk

Post-graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.  
Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Short title: Impact of a Chest Pain Unit

Keywords: chest pain, specialized unit, prognosis

Correspondence to:

Mariana Vargas Furtado

Casemiro de Abreu, 370/202

90420-000, Porto Alegre, RS

Fone: +55 51 8119 8423

e-mail: [mvargasfurtado@gmail.com](mailto:mvargasfurtado@gmail.com)

**Abstract**

Introduction: Many patients seeking emergency care due to chest pain have atypical symptoms, which makes clinical diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) a challenge. Different strategies have been described to increase promptness and efficiency in the assessment and management of patients with acute chest pain in the emergency.

Objective: To evaluate the results of implementing a Chest Pain Unit (CPU) to assist patients with ACS and its impact on quality of healthcare indexes and clinical outcomes.

Methods: Prospective cohort of patients admitted at the Emergency Department with chief complaint of acute chest pain or suspected ACS at two different periods: after implementing a critical pathway for ACS (n=663) and after introducing a CPU (n=450) as part of the Emergency Department. Quality of care indexes adopted and analyzed in this study were adherence to critical pathways, length of hospital stay and hospital mortality.

Results: There was higher adherence to critical pathways during the CPU period compared with the period with no designated area. After adjustment in baseline characteristics, admissions after the implementation of the CPU resulted in a 65% reduction in mortality (OR 0.35 95%CI 0.14 to 0.88; p = 0.03) and a trend towards lower in-hospital complications (OR 0.63 95%CI 0.37 to 1.07; p=0.09). There was no statistical difference in median length of hospital stay, 7 days (IQR 4-12) after critical pathways and 6 days (IQR - 4-11) after CPU (p=0.10).

Conclusion: There was an increase in adherence to critical pathways for patients with ACS assisted at a specialized unit as in the Emergency Department, which has a positive effect on mortality rates throughout periods of time.



## **Introduction**

Many patients seeking emergency care due to chest pain have atypical symptoms, which makes clinical diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) a challenge. Diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) is not performed in approximately 2-6% of patients, who are inadvertently discharged from the emergency department with increased mortality risk. On the other hand, more than 60% of hospitalized patients due to ACS after in-hospital assessment do not have AMI or unstable angina. Many therapies for ACS are time-dependent and are more efficient in reducing morbidity and mortality rates when started early.<sup>1</sup>

In this context, different strategies have been described to increase promptness and efficiency in the assessment and management of patients with acute chest pain admitted to emergency departments over the past years.<sup>2,3</sup> Implementation of critical pathway and clinical protocols, diagnostic flowcharts, culminating in dissemination of CPUs, showed more or less ability to improve quality of care indexes for this population.

In 2003 we demonstrated that in a context of limited resources, crowded emergency services, inadequate processes and no beds designated for these patients, the development and implementation of a critical pathway for the treatment of patients with chest pain and suspected ACS was associated with reduced cardiovascular events and improved in evidence-based clinical practices.<sup>4</sup> From this perspective, structuring and organizing the management of these patients has advanced to a dedicated physical area, in similarity to Chest Pain Units implemented in other institutions.

This study aims to evaluate the results of implementing a Chest Pain Unit at a University Hospital in Southern Brazil to assist patients with ACS and its impact on quality of healthcare indexes and clinical outcomes.

## **Methods**

### Patients

This study was conducted at the Adult Emergency Department (ED) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a 740-bed university hospital, and a tertiary reference center for the treatment of acute vascular diseases. All patients referred to the ED with complaint of acute chest pain and/or suspected ACS were included in the study at two time periods: from June 2000 through December 2001, after implementing a critical pathway for ACS, and from April 2006 through October 2007, after a Chest Pain Unit was introduced at the ED. Emergency triage at both periods was performed by the Hospital nursing staff, based on a algorithm flowchart and without the interference from the investigators.

The study was approved by the Institution's Ethics committee and all patients signed an informed consent at both periods of time.

### Data collection

Information about the cases was collected using a standardized questionnaire that included data required to the study: demographic characteristics, detailed history of current symptoms, physical examination, time from presentation to the ED to discharge, tests performed, and final diagnosis. Patients were managed according to their assistant physicians, without any interference from the investigators of this study.

Diagnosis of AMI was defined using the following criteria: typical increase and fall of biochemical markers of myocardial necrosis: total CK-MB and CK in 2000/2001, troponin was not routinely measured at the institution when the study was performed, and CK-MB and troponin in 2006/2007, having at least one of the following: a) symptoms of myocardial ischemia; b) ECG demonstrating development of pathological Q waves; c) ECG changes indicating ischemia (ST-segment depression or elevation, or T-wave inversion). Unstable angina was defined as anginal pain at rest followed by transient ischemic changes in ST-

segment or change in ECG T-wave patterns, with no increase of myocardial injury markers, requiring pharmacological treatment and/or revascularization procedure.

#### Critical Pathway and Chest Pain Unit

In January 2000 a critical pathway was developed and implemented at the ED of our Institution to the management of patients with acute myocardial infarction and stable angina.<sup>4</sup> The protocol was based on evidence from the literature, including Brazilian and international guidelines. It was adapted to local practices and available resources (Appendix I). It was widely discussed and approved by leaderships and by the Hospital clinical staff before being applied in practice. It was first made available through a printed document and later in an electronic version for the Institution intranet. In June 2000, clinical indexes started being prospectively collected, and were used to assess service performance and feedback.

In January 2006 the ED of our Institution had its physical area and infra-structure redesigned; a restricted area with 5 beds was allocated for exclusive care of patients with suspicion of major vascular events (Vascular Unit). These patients include cases of ACS, stroke, aortic dissection, and pulmonary thromboembolism; the two latter are unusual conditions at our ED. Most cases consist of AMI and unstable angina and are managed according to a revised critical pathway (Appendix II) by a routine team and daily Cardiology Service consultancy. This study described the care provided to patients referred due to chest pain and/or suspected ACS. For a better understanding, we named it Chest Pain Unit (CPU).

#### Follow-up and Outcomes

Patient's course and clinical outcomes were prospectively followed during hospital stay, and later through an active review of medical charts.

In-hospital outcomes were death due to cardiovascular causes and combined major complications, including arrhythmias with hemodynamic instability, recurrent angina, congestive heart failure and death.

Quality of care indexes adopted and analyzed in this study were adherence to critical pathway, hospital length of stay and hospital mortality. Critical pathway adherence was defined by adoption of some items predicted in both versions of the protocol, including prescription of aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), and coronary angiography in the high-risk patients (AMI or changes in ECG ST segment) performed within the first 24 hours. Each item was given one point in the final score, ranging from 0 to 4.

### Statistical analysis

Categorical variables were described in percentages and 95% confidence interval, and continuous variables as mean and standard deviation and as median and interquartile range (IQR) for hospital length of stay. Group comparison was performed using Fisher's exact test for categorical variables, Student's *t* test for normal distribution continuous variables and Wilcoxon test for non-normally distributed variables. A logistic regression analysis was performed to determine the effect of time periods on hospital outcomes, including different clinical and demographic characteristics between both intervals ( $p < 0.20$ ). Variables that had any effect on the variable of interest were selected by manual and *stepwise* method ( $p < 0.10$ ). The impact of the selected period on hospital length of stay was compared using linear models, adjusting for baseline characteristics of the populations.

Data were analyzed using the statistical package SPSS 13.0 for Windows. Differences were considered statistically significant for  $p$  values  $< 0.05$ .

## **Results**

A total of 663 patients were included after the implementation of the critical pathway, 261 of whom (39.4%) were diagnosed with ACS. After introducing the Chest Pain Unit, 450

patients were included, 291 of whom (64.7%) were diagnosed with ACS. The characteristics of patients with ACS according to assessment period are shown in Table 1. Patients were older and had higher rate of hypertension and diabetes after implementation of the CPU. There was no statistical difference between the proportion of AMI diagnosis, 38% and 44% for the critical pathway and CPU period, respectively ( $p = 0.14$ ). However, diagnosis of AMI with ST-segment elevation was more frequent (45%) in the critical pathway period when compared with the CPU period (25%) ( $p = 0.001$ ).

The pharmacological treatment used within the first 24 hours was compared between both periods and are presented in Table 2. There was an increase in the prescription rate of ACE inhibitor from the critical pathway period (52%) to the CPU period (64%) ( $p = 0.05$ ) and a similar trend for use of heparin. On the other hand, prescription rate of nitrate was lower in the CPU (60%) compared with the critical pathway period (73%) ( $p = 0.02$ ). A total of 220 (77.5%) patients had statins prescribed during the CPU period, and 195 (67%) patients were using clopidogrel during the same period. There are no available data for the initial period of critical pathway (2000/2001) since statins and clopidogrel were not standardized drugs predicted in the critical pathway at that time. There was a higher prescription rate of thrombolytic agents after critical pathway when compared with the CPU period, 6.1% and 0.3%, respectively ( $p < 0.001$ ).

Cardiac catheterization rates increased from 60.2% to 77.3% throughout the 5-year period ( $p < 0.001$ ). However, the number of percutaneous coronary interventions (PCI) was higher for the critical pathway period compared with the CPU period, 102 (39%) and 90 (31%), respectively ( $p = 0.05$ ). Coronary artery bypass graft surgery (GABG) rate was similar for both periods. These data are presented in Figure 1.

There was higher adherence to critical pathway during the CPU period, with higher adherence scores when compared with the period with no dedicated physical area (Figure 2).

However, there was no association between adherence and mortality scores. The percentage of deaths was 12.5% in score 0; 7% in score 1; 3.1% in score 2; 2.9% in score 3; and 7.5% in score 4 ( $p = 0.23$ ).

There were no statistical differences of in-hospital outcomes between periods, with a trend towards lower mortality rates after the CPU period (Table 2). In the multivariate analysis, after adjustment of risk factors and clinical differences between both periods, being admitted after CPU implementation resulted in a 65% reduction of mortality (OR 0.35 95%CI 0.14-0.88;  $p = 0.03$ ). These results are presented in Table 3, which also includes analysis for major complications. There was no statistical difference in median hospital length of stay, 7 days (IQR 4-12) after critical pathway and 6 days (IQR 4-11) after CPU ( $p=0.10$ ). There was no statistical difference even after adjusting for age, diabetes and hypertension in variance analysis: means of 9.9 days (EP  $\pm$  0.53) in the critical pathway period and 8.6 days (EP  $\pm$  0.50) in the CPU period ( $p=0.09$ ).

## **Discussion**

This study prospectively analyzed the impact of implementing a specialized unit as part of the emergency department to evaluate and manage patients with ACS. There was considerable reduction in mortality rate (65%) when this strategy was established compared with the period in which only critical pathways were implemented.

The development of chest pain units, which is studied and analyzed using different methodologies, has been suggested as an alternative to improve quality of care indexes to date, it is believed that these units are cost-effective because they reduce hospital length of stay and number of readmissions, but no changes in rate of in-hospital events have been described.<sup>5-10</sup>

*Goodacre S.*<sup>11</sup>, in a systematic review, critically evaluated the effectiveness of chest pain units. Six studies were identified, all conducted in American institutions, comparing in-hospital outcomes in patients with ACS admitted to a chest pain unit and patients admitted to routine emergency units. They concluded that chest pain units are a safe alternative for hospital admission of patients with ACS, but there is no convincing evidence of improvements in major cardiovascular events. Randomized clinical trials have demonstrated reduction in hospital length of stay in patients admitted to a chest pain unit when compared with patients usually admitted by the emergency staff,<sup>5-9</sup> besides a reduction in costs (US\$ 567 per treated patient).<sup>6</sup> An English randomized clinical trial<sup>8</sup> found that initial cost was higher for patients admitted to a chest pain unit, but it was compensated by the costs of higher readmission rate in the control group; therefore, implementation of the chest pain unit was considered cost-effective. However, there was no difference in rates of cardiovascular events during hospital stay. The ESCAPE trial, which assessed 14 hospitals in the United Kingdom, seven of which were randomized for management of patients at a chest pain unit, did not show difference in admission rate of patients with chest pain; event rate was 1.7% in patients discharged from chest pain units.<sup>12</sup>

A previous study published by our group compared data from the period after the implementation of critical pathway and data from 1999, prior to use of standardized protocols. There was a significant improvement in quality of cares, with increased prescription rate of drugs to treat ACS and use of invasive strategies of myocardial reperfusion associated with reduction in mortality.<sup>4</sup> These data reinforce our findings as to the impact of implementing a specialized unit in the ED, since there was higher adherence to evidence-based therapies and reflected in higher rates of adherence scores.

Studies evaluating implementation of critical pathway and compliance with guidelines for ACS management showed impact on cardiovascular outcomes. The CRUSADE study

(Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines), an American initiative to improve quality of care provided to patients with ACS without ST-segment elevation, evaluated 350 hospitals and a total of 64,775 patients regarding compliance with recommendations of international guidelines. There was reduction in in-hospital mortality rate proportional to adherence to critical pathway, 6.36% for hospitals with adherence rate in the first quartile and 4.17% for hospitals with adherence rate in the fourth quartile. For the whole population the percentage of aspirin prescription was 92%,  $\beta$ -blocker 79%, heparin 82%, and clopidogrel 41%.<sup>13</sup> These rates are comparable to those found in our institution. Some reasons may be hypothesized for the lack of association between adherence to protocol items and mortality; among them are low power for a small effect size, simplification of scoring punctuation in some items and actual absence of relationship between these factors.

Reduced mortality associated with CPU implementation in this study is in disagreement with the result of previous studies, which leads to the consideration of a few hypotheses. Our hospital is a public institution that is directly affected by care overload of the system. Practices to improve quality are more effective, given that they start from a reference that has worse performance, leaving more room for development. In studies carried out in American and European hospitals, improvement gradient is probably shorter, which results in lower impact. Furthermore, there were similar complications rates in both periods analyzed in our study, which could be related to the natural history of the disease and to patients' severity. Hence, reduced mortality could reflect more care and best practices by the staff.

Reduced mortality is certainly multifactorial and can also be attributed to an increment in therapies considered crucial to reduce cardiovascular events. A meta-analysis assessing use of statins for primary and secondary prevention of cardiovascular events showed a 21% reduction in mortality risk when this drug was prescribed.<sup>14</sup> In a clinical trial including more



than 12,000 patients with ACS, addition of clopidogrel to prescription of aspirin resulted in a 20% reduction in occurrence of combined events (death due to cardiovascular causes, nonfatal AMI and stroke).<sup>15</sup> However, none of these therapies, even in ideal conditions of randomized clinical trials, had such expressive benefit as a 65% reduction in mortality found in our study after CPU implementation, despite the presence of adverse conditions. This leads to the conclusion that use of this strategy did have a significant contribution to this finding.

This is an observational, historical comparison study that has limitations inherent to this type of design, with a long 5-year interval between the two periods, and no contemporary control group. It is known that there has been an improvement in drug treatment and enhancement of myocardial reperfusion techniques over the past years, which might have contributed to a reduction in mortality rates in the short and medium term. In addition, the adoption of institutional practices leads to increased adherence to guidelines, concomitantly with a secular tendency to change clinical behavior. For these reasons, it is difficult to establish the responsibility and individual impact of each intervention.

In conclusion, there was an increase in adherence to critical pathway for the management of patients with ACS after implementing a specialized unit as part of the emergency department, with concomitant reduction in mortality rates throughout periods of time. This study reinforces the concept that use of strategies to improve quality of care is feasible and can result in continuous improvement of clinical results.

## References

1. Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, et al. National Heart Attack Alert Program Position Paper: Chest Pain Centers and Programs for the Evaluation of Acute Cardiac Ischemia. *Ann Emerg Med.* 2000; 35:462-471
2. Goodacre S, Calvert N. Cost effectiveness of diagnostic strategies for patients with acute, undifferentiated chest pain. *Emerg Med J* 2003; 20:429-433.
3. Lee T H, Goldman L. Evaluation of patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000; 342: 1187-95.
4. Polanczyk C A, Biolo A, Furtado M, et al. Improvement in Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Crit Pathways in Cardiol* 2003; 2:222-230.
5. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, et al. An Emergency Department-Based Protocol for Rapidly Ruling Out Myocardial Ischemia Reduces Hospital Time and Expense: Results of a Randomized Study (ROMIO). *JACC.* 1996; 28:25-33.
6. Roberts R R, Zalenski R J, Mensah E K, et al. Costs of an emergency department – based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997, 278: 1670-6.
7. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A Clinical Trial of Chest-Pain Observation Unit for Patients with Unstable Angina. *N Engl J Med.* 1998; 339:1882-88.
8. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, et al. Randomised controlled trial economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ* 2004; 328 (7434):254.

9. Goodacre S, Cross E, Lewis C, et al. Effectiveness and safety of chest pain assessment to prevent emergency admissions: ESCAPE cluster randomized trial. *BMJ* 2007; 335:659-662.
10. Somekh N, Rachko M, Husk G, et al. Differences in diagnosis evaluation and clinical outcomes in the care of patients with chest pain based on admitting service: the benefits of a dedicated chest unit.
11. Goodacre S T. Should we establish chest pain observation units in UK? A systematic review and critical appraisal of the literature. *J Accid Emerg Med* 2000; 17:1-6
12. Arnold J, Goodacre S, Morris R, ESCAPE Research Team. Structure, process and outcomes of chest pain units established in the ESCAPE trial. *Emerg Med J.* 2007; 24(7):462-6
13. Peterson E D, Roe M T, Mulgund J, et al. Association Between Hospital Process Performance and Outcomes Among Patients with Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2006; 296: 1912-1920.
14. Baigent C, Keech A, Kearney P M, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
15. Yusuf S, Menta S R, Zhao F, et al, on behalf CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators: Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:966-972.

Table 1. Clinical characteristics of patients diagnosed with ACS according to period.

Characteristic	Critical Pathway	Chest Pain Unit	p
	N = 261 (%)	N = 291 (%)	
Age, years *	61 ( $\pm$ 12.4)	64 ( $\pm$ 12.1)	0.01
Male gender	143 (54.8)	150 (51.5)	0.50
Hypertension	201 (77)	257 (88.3)	0.001
Diabetes mellitus	71 (27.2)	129 (44.3)	<0.001
Dyslipidemia	147 (56.3)	133 (45.7)	0.014
Active smoking	51 (19.5)	57 (19.6)	1.00
Previous myocardial infarction	100 (38.3)	111 (38.1)	1.00
Previous revascularization surgery	30 (11.5)	47 (16.2)	0.14
Physical examination at admission			
SBP mmHg *	138 ( $\pm$ 32)	142 ( $\pm$ 30)	0.17
DBP mmHg *	83 ( $\pm$ 19)	83 ( $\pm$ 18)	0.90
HR bpm *	76 ( $\pm$ 18)	81 ( $\pm$ 20)	0.003
maximal CKMB U/L *	89.4 ( $\pm$ 156.4)	53.6 ( $\pm$ 80.9)	0.001
Final Diagnosis			
Acute myocardial infarction	99 (37.9)	129 (44.3)	0.14
Elevated ST	45 (45.5)	32 (24.8)	0.001
No elevated ST segment	54 (54.5)	97 (75.2)	0.001
Unstable angina	162 (62.1)	162 (55.7)	0.14

\* mean ( $\pm$ SD)

DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure.

Table 2. In-hospital events and drug therapy prescribed in the first 24 hours of admission according to period.

<b>Outcomes</b>	<b>Critical Pathway</b>	<b>Chest Pain Unit</b>	<b>p</b>
	N (%)	N (%)	
<b>Events</b>			
Deaths	14 (5.4)	8 (2.7)	0.13
Combined complications	45 (17.2)	48 (16.5)	0.82
Heart failure	15 (5.7)	20 (6.9)	0.60
Arrhythmias	3 (1.1)	4 (1.4)	1.00
Recurrent angina	24 (9.2)	24 (8.2)	0.76
Hospital stay, days *	7 (4-12)	6 (4-11)	0.10
<b>Prescription</b>			
Aspirin	230 (88.1)	268 (92.1)	0.15
$\beta$ -blocker	190 (72.8)	208 (73.2)	0.92
ACE inhibitor	136 (52.1)	182 (64.1)	0.005
Heparin	183 (70.1)	220 (76.7)	0.10
Calcium antagonist	35 (11.9)	35 (12)	1.00
Nitrate	191 (73.2)	175 (60.1)	0.02

\* median (IQR)

Table 3. Logistic regression analysis for in-hospital outcomes, after adjustment of risk factors and clinical differences between both periods.

<b>Outcome</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
<b>Death</b>			
Age	1.05	1.01-1.09	0.010
Acute myocardial infarction	10.8	3.11-37.40	<0.001
Period after CPU	0.35	0.14-0.88	0.030
<b>Combined complications</b>			
Acute myocardial infarction	2.23	1.31-3.77	0.003
Diabetes mellitus	1.79	1.04-3.07	0.036
Period after CPU	0.63	0.37-1.07	0.090

95%CI = 95% confidence interval; OR = odds ratio.

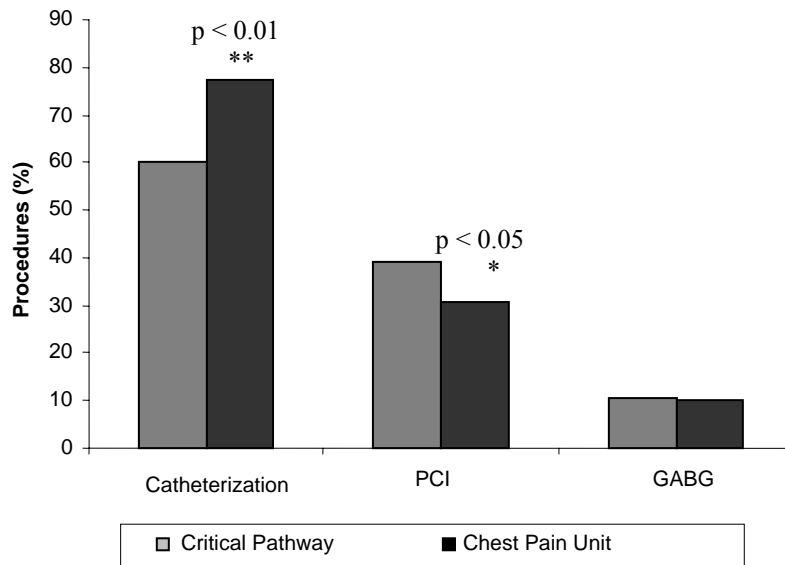


Figure 1. Comparison between periods in percentage of cardiac catheterization, percutaneous coronary revascularization (PCI) and coronary artery bypass graft surgery (GABG).

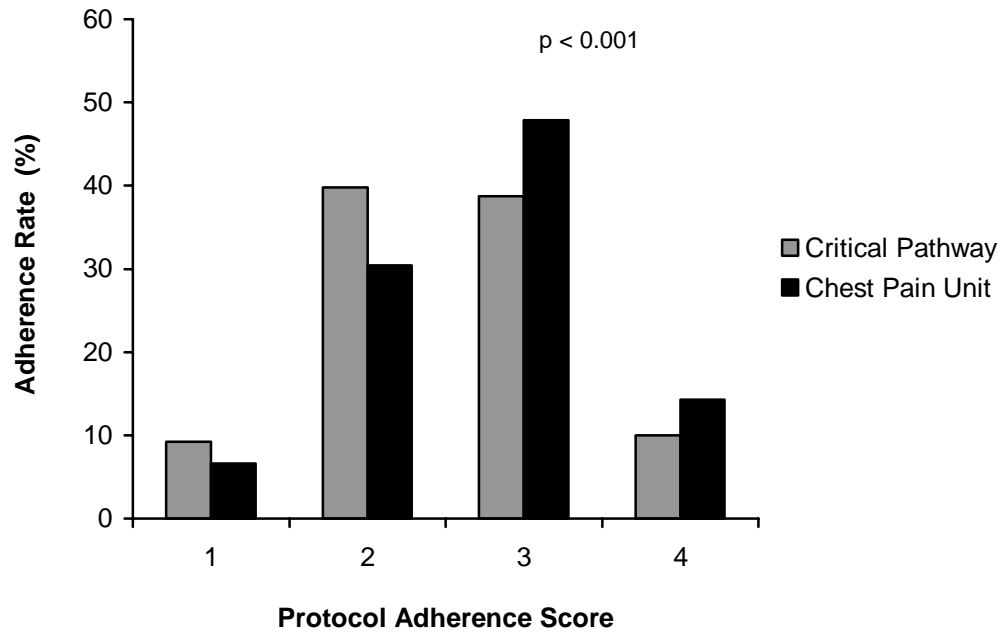


Figure 2. Adherence score according to period.



Interleucina-18: Preditor Independente de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com  
Síndrome Coronariana Aguda após 6 Meses de Seguimento

Mariana Vargas Furtado

Carisi Anne Polanczyk

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Título abreviado: Interleucina-18: preditora de eventos cardiovasculares

Palavras chaves: Inflamação, Prognóstico, Angina Instável, Infarto Agudo do Miocárdio,  
Proteína C Reativa

Endereço para correspondência:

Mariana Vargas Furtado

Casemiro de Abreu, 370/202

90420-000, Porto Alegre, RS

Fone: 8119 8423

e-mail: [mvargasfurtado@gmail.com](mailto:mvargasfurtado@gmail.com)

## **Resumo**

Introdução: A interleucina-18 (IL-18), uma citocina pró-inflamatória, tem sido relacionada ao processo de aterogênese e a ruptura da placa aterosclerótica na síndrome coronariana aguda (SCA). Alguns estudos recentes sugerem que a IL-18 possa ter valor prognóstico a longo prazo.

Objetivo: Avaliar a relação entre níveis de IL-18 e a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores em 6 meses de seguimento de pacientes após SCA.

Delineamento: Estudo de coorte.

Métodos: Foram incluídos 112 pacientes consecutivos, admitidos em um hospital universitário, com diagnóstico de SCA. IL-18 e proteína C-reativa foram dosadas nas primeiras 24h da internação. Após 6 meses da alta hospitalar foi avaliada a incidência de eventos cardiovasculares maiores (óbito por causa cardiovascular, novo episódio de SCA e necessidade de revascularização não planejada).

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de  $64 \pm 11$  anos, 58 (52%) eram do sexo masculino. Durante os 6 meses de seguimento, 33 pacientes (31,4%) tiveram eventos cardiovasculares maiores. A mediana de IL-18 foi maior nos pacientes com eventos em comparação aos pacientes sem eventos, 271,7 pg/ml (Amplitude Interquartil (AIQ) 172,9-389,6) e 139,7 pg/ml; (AIQ 99,9-265,7) respectivamente ( $p < 0,01$ ). Na análise multivariada de COX, após ajuste para fatores de risco clínicos e troponina sérica, IL-18 elevada foi relacionada com maior incidência de eventos (HR 2,5 IC 95% 1,14-5,52  $p = 0,023$ ). A proteína C-reativa foi de significância limítrofe para eventos nesta população.

Conclusão: Níveis séricos de IL-18 em pacientes com SCA foram preditores independente de eventos cardiovasculares em longo prazo. Estes achados corroboram a associação entre inflamação com prognóstico de pacientes com SCA, apontando para marcadores como maior impacto clínico.

## Introdução

A síndrome coronariana aguda (SCA) é uma doença multifatorial, que resulta, na maioria das vezes, da ruptura e erosão de uma placa aterosclerótica. A resposta inflamatória tem sido relacionada a diversas etapas deste processo, convergindo o interesse aos marcadores inflamatórios como uma forma de identificar aqueles pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares subseqüentes<sup>1-3</sup>. Entretanto, persiste um espectro de incertezas em relação à estratificação de risco em longo prazo e qual a estratégia de prevenção secundária a ser adotada em muitos pacientes com SCA atualmente classificados como de moderado risco.

Com o aumento do número de citocinas relacionadas à SCA, têm se tornado importante determinar não apenas a relação fisiopatológica destes marcadores com a aterosclerose, mas também identificar quais citocinas são mais relevantes e quais fornecem informação prognóstica aditiva e independente<sup>2</sup>. A interleucina-18 (IL-18) tem sido relacionada ao processo de aterogênese, por ser uma citocina pró-inflamatória, envolvida no desenvolvimento de citotoxicidade mediada por células, especialmente as células T que controlam a resposta imune. A IL-18 induz a produção de interferon- $\gamma$  nos linfócitos T e células *natural killer* e parece estar diretamente relacionados à ruptura da placa aterosclerótica<sup>1,4</sup>.

Estudos demonstraram que em pacientes com SCA os níveis séricos de IL-18 estariam elevados quando comparados a um grupo de pacientes com angina estável<sup>5</sup>. Entretanto, poucos estudos avaliaram o valor prognóstico da IL-18 em curto e longo prazo<sup>6-8</sup>. O presente estudo tem como objetivo descrever a relação entre os níveis séricos de IL-18 e a incidência de eventos cardiovasculares maiores intra-hospitalares e após 6 meses de seguimento, em pacientes admitidos em serviço de emergência por SCA.

## **Materiais e Métodos**

### Pacientes

O estudo inclui 179 pacientes consecutivos admitidos em unidade de dor torácica de um hospital universitário, dos quais 112 tiveram o diagnóstico de SCA estabelecido, no período de setembro de 2006 a outubro de 2007.

As informações foram coletadas utilizando questionário padronizado que incluiu características demográficas, descrição da história dos sintomas atuais, exame físico, tempo de atendimento e procedimentos desde a chegada à emergência até a alta hospitalar, exames solicitados e diagnóstico final. As condutas adotadas durante a internação hospitalar foram de responsabilidade dos médicos assistentes, sem influência da equipe pesquisadora.

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) foi definido utilizando aos critérios estabelecidos internacionalmente em 2007<sup>9</sup>: típico aumento e queda de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica – CKMB e Troponina - com pelo menos um dos seguintes: a) sintomas de isquemia miocárdica; b) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; c) alterações no ECG indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST). Angina instável foi definida como dor anginosa em repouso acompanhada de alterações isquêmicas transitórias de segmento ST ou alteração de onda T no ECG, sem alteração em marcadores de necrose miocárdica, necessitando de tratamento farmacológico e/ou procedimento de revascularização.

### Desfechos de Interesse e Seguimento

Foi considerado desfecho intra-hospitalar evento combinado: morte cardiovascular, reinfarto, arritmias com repercussão hemodinâmica, necessidade de novo procedimento de revascularização de urgência, angina recorrente e insuficiência cardíaca congestiva.

Os pacientes foram acompanhados por 6 meses após a alta hospitalar através de contato telefônico e revisão de registro de prontuário. As informações de seguimento foram

disponíveis em 105 (93,8%) dos 112 pacientes com SCA. O desfecho primário do estudo foi evento combinado: morte de causa cardiovascular, internação hospitalar por IAM ou angina instável, ou necessidade de revascularização miocárdica não programada.

O tamanho da amostra foi calculado com base nos dados de literatura que indicam uma porcentagem de 37% de SCA nos serviços de emergência. Nos pacientes com síndrome coronariana aguda espera-se que 60% a 75% apresentem elevação nos valores de marcadores inflamatórios. Assumindo um risco relativo de 2,0 para eventos naqueles com marcador inflamatório elevado e uma incidência de eventos de 25% no grupo com marcador inflamatório baixo, foi calculado que uma amostra de 176 pacientes seria suficiente para comparar os grupos de risco, aceitando-se um poder de 80% e nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado. Todos os pacientes foram incluídos na análise, sem critérios de exclusão.

#### Dados bioquímicos

Todos os pacientes tiveram sangue periférico coletado nas primeiras horas de admissão hospitalar, sendo posteriormente centrifugadas e as amostras de soro foram congeladas em freezer -70°C.

A concentração de interleucina-18 foi mensurada utilizando kit comercial de ELISA (Biosource International Inc. Califórnia, USA), com anticorpos monoclonais com concentração mínima detectável de 12,5 pg/ml, com coeficiente de variação de 10,07% a 5,21%. A concentração de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) foi mensurada através de ensaio comercialmente disponível de imunonefelometria (Dade Behring, Marburg, Alemanha), com concentração mínima detectável de 0,175 mg/l, com coeficiente de variação de 7,6%.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em percentual e intervalo de confiança de 95% e as variáveis contínuas como média e desvio padrão. Os marcadores inflamatórios por não apresentarem distribuição normal são descritos como mediana e amplitude interquartis (AIQ). Na comparação entre grupos, foi utilizado teste exato de Fisher para variáveis categóricas, teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e de Wilcoxon para variáveis sem distribuição normal.

Para determinar o valor prognóstico independente para eventos cardiovasculares dos marcadores bioquímicos foram construídos modelos de regressão de Cox, sendo categorizados os pacientes de acordo com níveis baixos ou elevados de marcadores inflamatórios, ajustados para efeito das características basais e outros marcadores bioquímicos (variáveis com  $p < 0,20$  foram incluídas no modelo). A análise da IL-18 foi conduzida com ponto de corte acima da mediana (183 pg/ml) e também pelos níveis de quartis, com resultados semelhantes. O ponto de corte utilizado para níveis de PCR foi de 10 mg/l, conforme preconizado para casos cardiovasculares agudos<sup>10</sup>.

Os dados foram analisados no pacote estatístico SPSS 13.0 for Windows. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para valores de  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

A mediana de IL-18 dos pacientes com diagnóstico de IAM e angina instável não foi diferente daqueles pacientes que não tiveram o diagnóstico de SCA confirmado, 169 pg/ml (AIQ 121-292), 203 pg/ml (AIQ 116-305) e 190 pg/ml (AIQ 128-271), respectivamente ( $p=0,97$ ) (Figura 1). As características de base dos 112 pacientes com SCA e dos 67 com outros diagnósticos são apresentadas na Tabela 1. Entre os 179 pacientes incluídos, 21 (11,7%) possuíam história prévia de neoplasia, 15 (8,4%) doença reumatológica e 10 (5,6%) doenças da

tireóide. Estratificando os pacientes com SCA de acordo com os valores de IL-18 elevados ou baixos, observa-se que apenas o nível sérico médio da PCR apresentou diferença estatística, as demais variáveis clínicas da admissão não identificaram indivíduos com níveis mais elevados de IL-18 (Tabela 2). A correlação de Pearson entre níveis de IL-18 e PCR foi fraca, mas estatisticamente significativa,  $r=0,23$ ;  $p=0,002$ .

Durante a internação hospitalar, 33 (29,5%) pacientes com SCA apresentaram complicações maiores, sendo 2 (1,8%) óbitos, 5 (4,5%) re-infartos, 15 (13,4%) arritmias com repercussão hemodinâmica, 7 (6,3%) angina refratária e 9 (8%) insuficiência cardíaca. Não houve diferença estatística entre as medianas de IL-18 nos pacientes que apresentaram complicações maiores intra-hospitalares em relação aos que não apresentaram: 201 pg/ml (AIQ 120-343) e 169 pg/ml (AIQ 116-278) ( $p=0,33$ ), respectivamente. Por outro lado, a mediana da PCR na admissão foi elevada nesta coorte de pacientes, com diferença significativa entre aqueles com eventos (11,9 mg/l AIQ 2,5-29,6) em comparação com aqueles sem eventos (3,7 mg/l AIQ 1,4-8,8) ( $P=0,003$ ). Na análise de regressão logística, PCR e gênero foram as únicas variáveis preditoras de eventos cardiovasculares maiores. Pacientes do gênero feminino tiveram 64% menos eventos do que os do gênero masculino (OR 0,36 IC 95% 0,13-1,00;  $p=0,05$ ). e pacientes com níveis de PCR acima de 10 mg/l apresentaram um risco 4 vezes maior de eventos durante a internação hospitalar (OR 4,3 IC 95% 1,6–11,8;  $p=0,004$ ).

No seguimento de 6 meses, 33 (31,4%) pacientes apresentaram desfechos cardiovasculares maiores: 6 óbitos por causa cardiovascular (2 durante a internação hospitalar e 4 no seguimento), 24 pacientes internaram por novo IAM ou angina instável e 3 pacientes foram submetidos a procedimento de revascularização miocárdica não planejada.

A mediana de IL-18 foi maior nos pacientes que apresentaram complicações em relação aos pacientes que não apresentaram complicações: 271,7 pg/ml (AIQ 173-390) e 140 pg/ml (AIQ 100-266), respectivamente ( $p<0,001$ ). Quando analisamos por quartil de níveis de IL-18,

observamos uma taxa crescente de eventos quanto maior o quartil (Figura 2). Os níveis de PCR não foram estatisticamente diferentes entre o grupo com eventos e sem eventos: 7,7 mg/l (AIQ 1,9-18,2) e 4,4 mg/l (AIQ 1,4-10,7), respectivamente ( $p=0,27$ ).

Indivíduos com IL-18 acima da mediana apresentaram risco 3,4 vezes maior de eventos cardiovasculares (RR 3,41 IC 95% 1,4-8,2;  $p<0,05$ ). Quando realizada regressão de Cox, níveis de IL-18 acima da mediana e níveis de troponina foram as únicas variáveis que se mantiveram relacionadas com maior risco (Tabela 3). A curva de sobrevivência dos pacientes de acordo com quartil de IL-18, ajustada para variáveis preditoras de risco através de Regressão de Cox, é apresentada na Figura 3.

## Discussão

Em nosso estudo, uma coorte de pacientes não selecionados internados por SCA, níveis de IL-18 foram preditores de eventos cardiovasculares maiores após 6 meses de seguimento. Pacientes com IL-18 acima da mediana tiveram 2,5 vezes mais risco de apresentarem um evento cardiovascular maior, independente de outros fatores clínicos, como gravidade da doença, níveis de troponina e PCR. Estes achados vão ao encontro de dados prévios publicados em populações selecionadas e ampliam o entendimento deste marcador no curso da doença arterial coronariana.

A IL-18 tem sido foco de atenção em pesquisas clínicas. Após uma análise conduzida em um subgrupo do estudo AtheroGene, *Blankenberg e cols.*<sup>8</sup> avaliaram 374 pacientes com angina instável, sem IAM, que foram submetidos a cateterismo cardíaco, mostrando relação entre níveis de IL-18 e desfechos cardiovasculares maiores em 4 anos de seguimento, independente de valores de outros marcadores inflamatórios como PCR, IL-6 e fibrinogênio. Posteriormente, *Chalikias e cols.*<sup>7</sup> avaliaram o valor prognóstico da IL-18 em 191 pacientes admitidos em unidade coronariana por SCA, após 1 ano de seguimento. Pacientes com níveis de IL-18 acima



do quartil 75 apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares, entretanto, a IL-18 apresentou um menor poder preditivo quando analisada isoladamente do que a relação entre IL-18 e IL-10. *Tziakas e cols.*<sup>11</sup> conduziram um estudo que inclui 320 pacientes com diagnóstico de SCA para avaliar o valor prognóstico de marcadores inflamatórios em 1 ano de seguimento, pacientes com IL-18 acima do quartil 75 tiveram três vezes mais eventos do que pacientes com níveis IL-18 no primeiro quartil, risco independente de outros marcadores inflamatórios. A maioria destes estudos, entretanto, não incluiu pacientes com doenças renais, hepáticas, reumatológicas e neoplásicas, o que pode aumentar o poder destes marcadores.

Não observamos, por outro lado, relação entre níveis de IL-18 e desfechos intra-hospitalares em nosso estudo, sendo apenas os níveis de PCR preditores de risco. Encontramos na literatura apenas um estudo<sup>6</sup> que avaliou o valor prognóstico da IL-18 em desfechos intra-hospitalares, que incluiu 107 pacientes admitidos em unidade coronariana por SCA. Valores de IL-18 foram maiores nos pacientes com eventos, média de 285 ( $\pm 286$ ) pg/ml e 212 ( $\pm 159$ ) pg/ml para pacientes com eventos e sem eventos respectivamente, sendo um preditor independente de mau prognóstico em curto prazo, com taxa de eventos de 41%, dados estes que diferem dos nossos achados.

Em nossa coorte, níveis de IL-18 não foram capazes de estratificar risco para diagnóstico de SCA, uma vez que as medianas foram similares naqueles pacientes com e sem o diagnóstico de SCA confirmado. *Mallat e cols.*<sup>5</sup> publicaram estudo comparando níveis de IL-18 de pacientes controle (sem doença coronariana), pacientes com angina estável e pacientes com SCA (angina instável e IAM). A mediana da IL-18 foi significativamente maior nos pacientes com angina estável em comparação com o grupo controle, e significativamente maior nos pacientes com SCA em comparação com pacientes com angina estável, não havendo diferença estatística entre os pacientes com angina instável e IAM.

A IL-18 é sabidamente uma citocina de regulação da resposta imune e tem sido, atualmente, fortemente relacionada ao processo da aterogênese e vulnerabilidade da placa.<sup>1, 3</sup> Foi, primeiramente, identificada como componente de lesões ateroscleróticas humanas, tendo níveis aumentados de RNA em placas instáveis<sup>12</sup>. Além disso, estudos in vitro mostraram a capacidade da IL-18 em estimular a expressão de outras citocinas como IL-6 e IL-8, moléculas de adesão e metaloproteinases<sup>13</sup>. Em modelos animais, a administração de IL-18 esteve associada a aumento de lesão aterosclerótica assim como aumento do número de lesões<sup>10</sup>. Por outro lado, a inibição da sinalização da IL-18 mostrou-se capaz de reduzir a progressão de lesões e modificar a composição da placa para forma estável, com diminuição das células inflamatórias e componente lipídico, e aumento da capa fibrosa<sup>11</sup>.

A diretriz da *American College of Cardiology e American Heart Association*<sup>16</sup> para manejo de pacientes com SCA considera a medida de múltiplos biomarcadores como Troponina I, PCR e peptídeo natriurético cerebral (BNP), uma estratégia de estratificação de risco com vantagem adicional quando comparada com um único biomarcador prognóstico (grau de recomendação Iib, nível de evidência B). Entretanto colocam que esta abordagem necessita de futuras avaliações para ser implementada como uma recomendação, e não incluíram dosagem de citocinas neste grupo de marcadores.

Nossos resultados, em conjunto com os dados descritos, sinalizam para a capacidade dos níveis séricos de IL-18 em estimar a gravidade da doença aterosclerótica, adicionando valor prognóstico aos pacientes, mesmo em populações não selecionadas. Nosso estudo, entretanto, apresenta algumas limitações como número reduzido de pacientes e, conseqüentemente, baixa taxa de eventos cardiovasculares maiores. Além disso, os níveis séricos de IL-18 foram dosados apenas uma vez, precocemente no período da internação. Estudos prévios mostraram diferenças entre níveis séricos de marcadores inflamatórios medidos na admissão e alta dos pacientes<sup>17</sup>, dados que poderiam agregar valor prognóstico e relevância clínica ao marcador.

Em conclusão, os achados deste estudo corroboram com as evidências de que a IL-18 possui valor prognóstico em longo prazo em pacientes com SCA, independente de outros fatores clínicos de gravidade e níveis de PCR, reconhecidos como marcadores de mau prognóstico. Estudos devem evoluir para consolidar estes achados e determinar a sua aplicabilidade clínica. Nossos achados são sugestivos de que a medida da IL-18 possa adicionar valor de risco aos pacientes, principalmente àqueles definidos como de risco intermediário que poderiam se beneficiar de uma intervenção, terapêutica, mais agressiva.

## Referencias

1. Libby P, Ridker M, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
2. Armstrong E J, Morrow D A, Sabatine M S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006;Sect. e72-e5.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
4. McInnes I B, Gracie J A, Leung B P, et al. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000;21:312-5.
5. Mallat K, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufils P, Chvatchko Y. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndrome. *Heart* 2002;88:467-9.
6. Chalikias G K, Tziakas D T, Kaski J C, et al. Interleukin-18: Interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2005;182:135-43.
7. Chalikias G K, Tziakas D T, Kaski J C, et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007;117(3):333-339.
8. Blankenberg S TL, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
9. Thygesen K, Joseph S A, Harvey D W. Universal Definition of Myocardial Infarction. Task Force ESC/ACCF/AHA/WHF. *Circulation* 2007;116(22):2634-53.
10. Pearson T A, Mensah G A, Alexander R W, et. al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for

healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.

11. Tziakas D N, Chalikias G K, Kaski JC, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: A factor analysis approach. *Atherosclerosis* 2007;193:196-203.

12. Mallat K, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, et al. Expression of Interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598-603.

13. Gerdes N, Sukhova G, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002;195:245-57.

14. Whitman S C, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice through release of interferon- $\gamma$ . *Circ Res* 2002;90:e34-e8.

15. Mallat K, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Cir Res* 2001;89:e41-e5.

16. Jefferey A L, Adams C D, Antman E M. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007;50(7):652-726.

17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-14.

**Tabela 1. Características dos pacientes de acordo com diagnóstico na admissão. Dados expressos em n(%), se não identificado.**

<b>Característica</b>	<b>SCA</b>	<b>Outro diagnóstico</b>	<b>p</b>
	N= 112 (%)	N=67 (%)	
Idade, em anos *	64 ( $\pm$ 11)	64 ( $\pm$ 11)	0,94
Gênero masculino	58 (51,8)	30 (44,8)	0,44
Hipertensão arterial	96 (85,7)	59 (88,1)	0,82
Diabetes mellitus	45 (40,2)	25 (37,3)	0,75
Dislipidemia	60 (53,6)	26 (38,8)	0,06
Tabagismo atual	25 (22,3)	8 (11,9)	0,11
Cardiopatia isquêmica prévia	77 (68,8)	44 (65,7)	0,74
Revascularização cirúrgica prévia	12 (10,7)	5 (7,5)	0,60
Insuficiência cardíaca prévia	24 (21,4)	13 (19,4)	0,85
Insuficiência renal prévia	17 (15,2)	10 (14,9)	1,00
Exame físico na admissão			
Pressão arterial sistólica, mmHg *	145 ( $\pm$ 28,4)	144( $\pm$ 39,6)	0,79
Pressão arterial diastólica, mmHg *	86 ( $\pm$ 17,4)	82 ( $\pm$ 24,4)	0,24
Frequência cardíaca, bpm *	77 ( $\pm$ 20,5)	81 ( $\pm$ 24,9)	0,36
Diagnóstico final			
IAM	53 (47,3)		
IAM com supra ST	17 (30,2)		
IAM sem supra ST	36 (69,8)		
Angina instável	59 (52,7)		

\* média (desvio padrão).

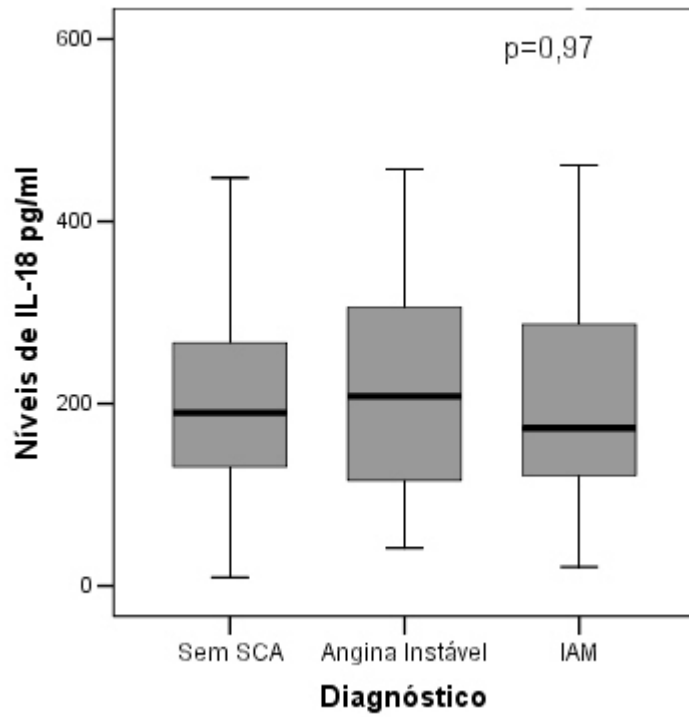
**Tabela 2. Comparação nas características clínicas e laboratoriais entre pacientes com síndrome coronariana aguda e IL-18 abaixo e acima da mediana.**

<b>Variável</b>	<b>IL-18 baixa (&lt;183 pg/ml)</b>	<b>IL-18 alta (&gt;183 pg/ml)</b>	<b>p</b>
Idade, em anos *	62 (±11)	65 (±11)	0,11
Gênero masculino	29 (51,8)	29 (51,8)	1,00
Hipertensão arterial	46 (82,1)	50 (89,3)	0,42
Diabetes mellitus	21 (37,5)	24 (42,9)	0,70
Dislipidemia	29 (51,8)	31 (55,4)	0,85
Tabagismo atual	15 (26,8)	10 (17,9)	0,36
Cardiopatía isquêmica prévia	17 (30,4)	18 (32,1)	1,00
Revascularização cirúrgica prévia	7 (8,9)	5 (8,9)	0,76
Insuficiência cardíaca prévia	8 (14,3)	16 (28,6)	0,10
Insuficiência renal prévia	5 (8,9)	12 (21,4)	0,11
Exame físico na admissão			
Pressão arterial sistólica, mmHg *	146 (±29,7)	144 (±27,3)	0,66
Pressão arterial diastólica, mmHg *	86 (±17,7)	85 (±17,2)	0,73
Frequência cardíaca, bpm *	77 (±20,7)	77 (±20,4)	0,88
Eletrocardiograma			
Com supra ou infra-ST	19 (33,9)	12 (21,4)	0,31
Outras alterações	12 (21,4)	16 (28,6)	
Normal	25 (44,6)	28 (50,2)	
Diagnóstico final			
IAM com supra ST	11 (19,6)	6 (10,7)	0,39
IAM sem supra ST	18 (32,1)	18 (32,1)	
Angina instável	27 (48,2)	32 (57,1)	
PCR mg/l, mediana (AIQ)	3,1 (1,2-9,2)	7,3 (2,4-20,8)	0,014

**Tabela 3. Análise de regressão de Cox para desfecho cardiovascular maior em 6 meses.**

<b>Variável</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Idade, anos	1,07	0,98 – 1,05	0,340
Insuficiência Cardíaca	2,24	0,94 – 5,34	0,070
Insuficiência Renal	1,57	0,63 – 3,90	0,333
Cardiopatia isquêmica prévia	2,52	0,99 – 6,44	0,053
Troponina T	1,04	1,01 – 1,08	0,024
IL-18 > 183 pg/ml	2,50	1,13-5,52	0,023





**Figura 1. Média de níveis de IL-18 de acordo com o diagnóstico estabelecido.**

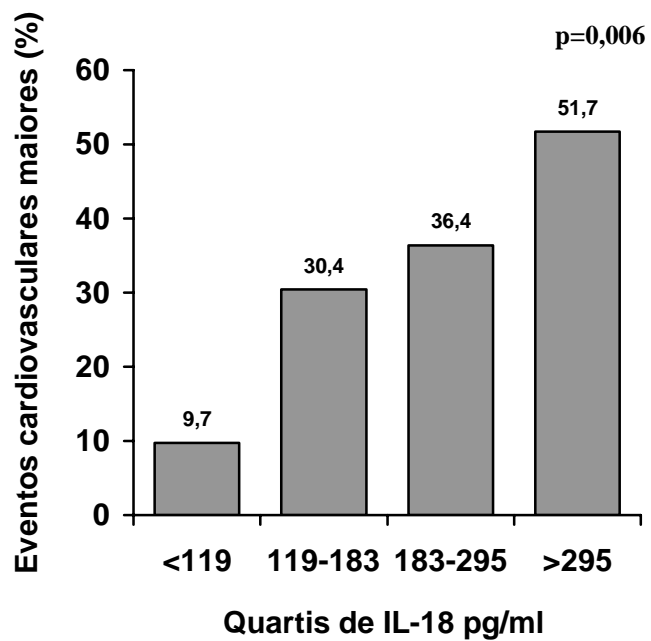
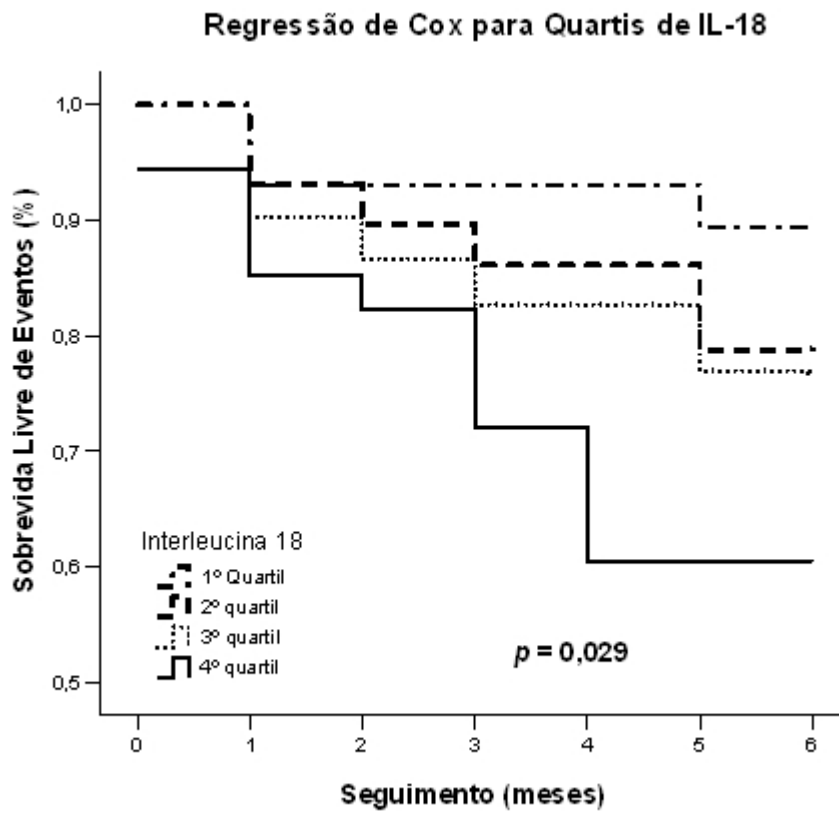


Figura 2. Taxa de eventos cardiovasculares maiores em 6 meses de seguimento por quartil de IL-18.



**Figura 3. Curva de sobrevida livre de eventos estratificada por quartil de IL-18.**

**Interleukin-18: an Independent Predictor of Cardiovascular Events in Patients with  
Acute Coronary Syndrome after Six Months of Follow-up**

Mariana Vargas Furtado

Carisi Anne Polanczyk

Post Graduate Program in Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul.

Cardiology Service of Hospital das Clínicas of Porto Alegre

Running title: Interleukin-18: A Predictor of Cardiovascular Events

Keywords: Inflammation; Prognosis; Unstable Angina; Acute Myocardial Infarction; C-  
Reactive Protein

Corresponding author:

Mariana Vargas Furtado

Casemiro de Abreu, 370/202

90420-000, Porto Alegre, RS

Phone: (55) (51) 8119 8423

e-mail: mvargasfurtado@gmail.com

**Abstract**

Introduction: Interleukin-18 (IL-18), a proinflammatory cytokine, has been associated with atherogenesis and plaque rupture in acute coronary syndrome (ACS). Recent studies suggest that IL-18 may have a long-term prognostic value.

Objective: To evaluate the relationship between IL-18 levels and major adverse cardiovascular events within six months of follow-up in post-ACS patients.

Design: A cohort study.

Methods: One hundred and twelve consecutive patients admitted to a university hospital with ACS were included in the study. IL-18 and C-reactive protein were measured within the first 24 hours of admission. Six months after hospital discharge, the incidence of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, new episode of ACS, and need for unplanned revascularization) was assessed.

Results: Mean age of patients was  $64 \pm 11$  years, and 58 (52%) were male. During the six months of follow-up, 33 patients (31.4%) experienced major adverse cardiovascular events. Median IL-18 serum levels were higher among patients who had events than among those who did not: 271.7 pg/mL (Interquartile range [IQR] 172.9-389.6) and 139.7 pg/mL; (IQR 99.9-265.7), respectively ( $p < 0.01$ ). In the Cox multivariate analysis, after adjustment for clinical risk factors and serum troponin, elevated levels of IL-18 were associated with higher incidence of events (HR 2.5 CI 95% 1.14-5.52  $p = 0.023$ ). In this population, C-reactive protein was of borderline significance for events.

Conclusion: Serum IL-18 levels in ACS patients were independent predictors of long-term cardiovascular events. These findings support the association between inflammation and prognosis of ACS patients, as well as the clinical impact of biomarkers.

## **Introduction**

Acute coronary syndrome (ACS) is a multifactorial disease that most often results from erosion and rupture of an atherosclerotic plaque. The inflammatory response has been linked to several stages of this process, spurring interest in inflammatory markers as a means of identifying patients at higher risk for future cardiovascular events<sup>1-3</sup>. However, considerable uncertainties exist regarding long-term risk stratification and which secondary prevention strategy to use in many ACS patients currently classified as at moderate risk.

As the number of cytokines involved in ACS increases, it becomes important not only to determine the pathophysiological relationship between these biomarkers and atherosclerosis, but also to identify which cytokines are more relevant and which provide additional and independent prognostic information<sup>2</sup>. Interleukin-18 (IL-18) has been related to atherogenesis, since it is a pro-inflammatory cytokine involved in the development of cell-mediated cytotoxicity, particularly T cells, which regulate the immune response. IL-18 induces interferon- $\gamma$  production by T lymphocytes and natural killer cells, and appears to be directly related to atherosclerotic plaque rupture<sup>1,4</sup>.

Studies have shown that, in ACS patients, serum IL-18 levels were increased, compared with patients with stable angina<sup>5</sup>. Nevertheless, few studies have evaluated the short- and long-term prognostic value of IL-18<sup>6-8</sup>. The aim of this study is to describe the relationship between serum IL-18 levels and incidence of major adverse cardiovascular events during hospitalization and after six months of follow-up in patients admitted to the emergency department with ACS.

## **Materials and Methods**

### Patients

One hundred and seventy-nine consecutive patients admitted to the Chest Pain Unit of a university hospital from September 2006 to October 2007 were included in the study, 112 of whom were diagnosed with ACS.

A standardized questionnaire was administered to collect data on demographics, current symptoms, physical examination, time from presentation to the ED to discharge, tests performed, and final diagnosis. Management of patients during hospital stay was the sole responsibility of the consulting physicians, without interference from the research personnel.

Acute myocardial infarction (AMI) diagnoses was based on international criteria established in 2007<sup>9</sup>: typical rise and fall in biochemical markers of myocardial necrosis – CKMB and troponin - with at least one of the following: a) symptoms of myocardial ischemia; b) development of pathologic Q-waves on ECG; c) ECG changes consistent with ischemia (ST-segment elevation or depression). Unstable angina was defined as anginal pain at rest accompanied by transient ischemic ST segment changes or T-wave change on ECG, without change in myocardial necrosis markers, requiring drug therapy and/or revascularization.

#### Study Endpoints and Follow-up

In-hospital outcome was a combined event: cardiovascular death, reinfarction, hemodynamically significant arrhythmias, need for urgent repeat revascularization, recurrent angina, and congestive heart failure.

Patients were followed-up for six months after hospital discharge by telephone contact and medical record review. Follow-up data were available for 105 (93.8%) of the 112 patients with ACS. The primary endpoint of the study was a combined event: cardiovascular death, hospital admission for AMI or unstable angina, or need for unplanned myocardial revascularization.

Sample size was calculated based on previously published data, which report a rate of 37% of ACS in emergency departments. Sixty to 75% of patients with acute coronary

syndrome are expected to have increased levels of inflammatory markers. Assuming a relative risk of 2.0 for events among patients with increased levels of inflammatory markers and a 25% incidence of events among those with lower levels, a sample size of 176 patients would be needed to achieve a statistical power of 80% for comparing groups at risk, with a significance level of 5%.

The Institutional Ethics Committee approved the study protocol, and all patients signed an informed consent. All patients were included in the analysis, and there were no exclusion criteria.

### Biochemical data

Peripheral blood was collected from all patients within the first hours of admission. Blood samples were then centrifuged, and serum stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . Interleukin-18 was measured with commercially available ELISA Kits (Biosource International Inc. CA, USA) that uses monoclonal antibodies, with a detection limit of 12.5 pg/mL and a coefficient of variation of 10.07% to 5.21%. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured using a commercially available immunonephelometric assay (Dade Behring Marburg, Germany), with a detection limit of 0.175 mg/L and a coefficient of variation of 7.6%.

### Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as percentages and 95% confidence intervals, and continuous variables are expressed as means and standard deviations. Inflammatory markers are reported as medians and interquartile ranges (IQR), since they were not normally distributed. Group comparison was performed using Fisher's exact test for categorical variables, Student's *t*-test for normally distributed continuous variables, and Wilcoxon test for non-normally distributed variables.

Cox regression models were used to determine the independent prognostic value of biochemical markers for cardiovascular events, and patients were categorized as having low or



high levels of inflammatory markers, adjusted for baseline characteristics and other biochemical markers (variables with  $p < 0.20$  were included in the model). IL-18 was measured using a cut-off point of 183 pg/mL (above the median) and also by quartiles, yielding similar results. The cut-off point for hs-CRP was set at 10 mg/L, as recommended for acute cases<sup>10</sup>.

Statistical analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows.  $p$  values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

Median IL-18 levels did not differ between patients with AMI and unstable angina and those without a confirmed diagnosis of ACS: 169 pg/mL (IQR 121-292), 203 pg/mL (IQR 116-305), and 190 pg/mL (IQR 128-271), respectively ( $p=0.97$ ) (Figure 1). Baseline characteristics of the 112 patients with ACS and 67 patients with other diagnoses are presented in Table 1. Of the 179 patients included in the study, 21 (11.7%) had past history of neoplasia, 15 (8.4%) of rheumatic disease, and 10 (5.6%) of thyroid diseases. When ACS patients were stratified according to IL-18 levels, only mean serum hs-CRP level exhibited a statistically significant difference. The remaining baseline clinical variables failed to identify patients with higher levels of IL-18 (Table 2). A weak yet statistically significant correlation ( $r = 0.23$ ;  $p=0.002$ ) was found between IL-18 and hs-CRP levels.

During their hospital stay, 33 ACS patients (29.5%) experienced the following major complications: two (1.8%) deaths, five (4.5%) reinfarction, 15 (13.4%) hemodynamically significant arrhythmias, seven (6.3%) refractory angina, and nine (8%) heart failure. No significant difference was found in median IL-18 between patients who did and did not develop major in-hospital complications: 201 pg/mL (IQR 120-343) and 169 pg/mL (IQR 116-278) ( $p=0.33$ ), respectively. Conversely, baseline median hs-CRP level was high in this patient cohort, with a statistically significant difference between those with events (11.9 mg/L IQR

2.5-29.6) and without events (3.7 mg/L IQR 1.4-8.8) ( $p=0.003$ ). In the logistic regression model, hs-CRP and gender were the only variables predictive of major cardiovascular events. Female patients had 64% less events than male patients (OR 0.36 IC95% 0.13-1.00;  $p=0.05$ ) and patients with hs-CRP levels above 10 mg/L were four times more likely to develop events during hospitalization (OR 4.3 CI 95% 1.6–11.8).

During the six-month follow-up period, 33 patients (29.5%) experienced major cardiovascular events: six died from cardiovascular causes (two during hospitalization and four during follow-up), 24 were readmitted for recurrent AMI or unstable angina, and 3 underwent unplanned myocardial revascularization.

Median IL-18 was higher in patients who developed complications than in patients who did not: 271.7 pg/mL (IQR 173-390) and 140 pg/mL (100-266), respectively ( $p<0.001$ ). Analyzing by quartile of IL-18 levels, the event rate increased with increasing quartiles (Figure 2). No significant differences were found in CRP levels between groups with and without long-term cardiovascular events: 7.7 mg/L (IQR 1.9-18.2) and 4.4 mg/L (IQR 1.4-10.7), respectively.

Patients with above-median IL-18 levels were 3,4 times more likely to develop cardiovascular events (RR 3.41 CI 95% 1.4-8.2;  $p<0.05$ ). Using Cox regression analysis, only above-median IL-18 levels and troponin levels remained associated with greater risk (Table 3). Figure 3 shows the survival curve for patients according to IL-18 quartile and adjusted for variables predictive of risk using Cox regression model.

## **Discussion**

In our cohort of non-selected patients admitted for ACS, IL-18 levels were predictive of major cardiovascular events after six months of follow-up. Patients with above-median IL-18 levels were 2,5 as likely to develop a major cardiovascular event, regardless of other clinical factors,

such as disease severity and serum troponin and CRP. These findings are consistent with previously published data on selected populations and broaden our understanding of this marker in the course of coronary artery disease.

Interleukin-18 became the subject of clinical research. After analyzed a subset of the AtheroGene study, *Blankenberg et al.*<sup>8</sup> assessed 374 patients with unstable angina without AMI who underwent cardiac catheterization, and described a relationship between IL-18 levels and major cardiovascular events in a four-year follow-up period, regardless of other inflammatory markers, such as CRP, IL-6, and fibrinogen. Later, *Chalikias et al.*<sup>7</sup> assessed the prognostic value of IL-18 in 191 patients admitted to the coronary care unit with ACS after one year of follow-up. The incidence of cardiovascular events was higher among patients with IL-18 levels above the highest quartile; however, IL-18 alone had less predictive value than the IL-18/IL-10 ratio. *Tziakas et al.*<sup>11</sup> conducted a study with 320 ACS patients to assess the prognostic value of inflammatory markers during a one-year follow-up. Adverse events were three times greater in patients with IL-18 above the highest quartile than in those with IL-18 levels in the first quartile, regardless of other inflammatory markers. The majority of these studies, however, did not include patients with renal, liver, rheumatic, and neoplastic diseases, which may have contributed to increase the power of these markers.

On the other hand, no relationship was found in our study between serum IL-18 and in-hospital adverse events, the only risk predictors being hs-CRP levels. To our knowledge, only one study reported in the literature, including 107 patients admitted to the coronary care unit with ACS, assessed the prognostic value of IL-18 for in-hospital adverse events. Serum IL-18 was higher in patients who experienced adverse events than in those who did not, mean of 285 ( $\pm$  286) pg/mL and 212 ( $\pm$  159) pg/mL, respectively, and was an independent predictor of short-term poor prognosis, with event rate of 41%. These data differ from our findings.

In our cohort, IL-18 levels were not able to stratify patients at risk for ACS, since median values were similar in patients with and without confirmed diagnosis of ACS. *Mallat et al.*<sup>5</sup> published a study comparing plasma IL-18 concentrations between control patients (without coronary artery disease), patients with stable angina, and patients with ACS (unstable angina and AMI). Median IL-18 was significantly higher in patients with stable angina than in the control group, as well as in patients with ACS than in those with stable angina. No significant difference was found between patients with unstable angina and AMI.

Interleukin-18, a cytokine known to modulate the immune response, has been strongly associated with atherogenesis and plaque vulnerability<sup>1, 3</sup>. At first, it was identified as a component of human atherosclerotic lesions, with unstable plaques having higher levels of IL-18 mRNA<sup>12</sup>. In addition, *in vitro* studies have shown that IL-18 may induce the expression of other cytokines, such as IL-6 and IL-8, adhesion molecules, and matrix metalloproteinases<sup>13</sup>. In animal models, IL-18 administration was associated with an increase in lesion size, as well as in the number of lesions<sup>14</sup>. Yet, inhibition of IL-18 signaling has been shown to reduce lesion progression and change plaque composition towards a stable form, with a decrease in inflammatory cells and lipid content and an increase in fibrous cap thickness<sup>15</sup>.

The guidelines for management of ACS patients established by the *American College of Cardiology and American Heart Association*<sup>16</sup> regard the use of multiple biomarkers, such as troponin I, CRP, and brain natriuretic peptide (BNP), as a strategy for risk stratification that offers an additional advantage, as compared with a single prognostic biomarker (class IIB recommendation, level of evidence B). However, they also noted that this approach needs further evaluation to be implemented as a recommendation, and did not include cytokines in this group of biochemical cardiac markers.

Our results, together with the prior data, suggest that serum IL-18 levels may be useful in estimating atherosclerotic burden, adding prognostic value to patients, even in non-selected

populations. Our study, however, has some limitations, such as the small number of patients and, consequently, a low rate of major cardiovascular events. Also, serum IL-18 was measured only at one time point, in the early period of hospitalization. Earlier studies have shown differences in serum levels of inflammatory markers measured at baseline and before hospital discharge<sup>17</sup>, which may add prognostic value and clinical relevance to the marker.

In conclusion, findings from this study support the evidence that IL-18 has a long-term prognostic value for ACS patients, regardless of other clinical signs of severity and hs-CRP levels, known to be markers of poor prognosis. Further studies are needed to substantiate these findings and determine their clinical applicability. Our findings suggest that IL-18 levels may contribute to risk stratification of patients, particularly those at intermediate risk, who might benefit from a more aggressive therapeutic intervention.

**References:**

1. Libby P, Ridker M, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
2. Armstrong E J, Morrow D A, Sabatine M S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006;Sect. e72-e5.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
4. McInnes I B, Gracie J A, Leung B P, et al. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000;21:312-5.
5. Mallat K, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufils P, Chvatchko Y. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndrome. *Heart* 2002;88:467-9.
6. Chalikias G K Tziakas D T, Kaski J C, et al. Interleukin-18: Interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2005;182:135-43.
7. Chalikias G K, Tziakas D T, Kaski J C, et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007;117(3):333-339.
8. Blankenberg S TL, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
9. Thygesen K, Joseph S A, Harvey D W. Universal Definition of Myocardial Infarction. Task Force ESC/ACCF/AHA/WHF. *Circulation* 2007;116(22):2634-53.
10. Pearson T A, Mensah G A, Alexander R W, et. al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for

healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.

11. Tziakas D N, Chalikias G K, Kaski JC, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: A factor analysis approach. *Atherosclerosis* 2007;193:196-203.

12. Mallat K, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, et al. Expression of Interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598-603.

13. Gerdes N, Sukhova G, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002;195:245-57.

14. Whitman S C, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice through release of interferon- $\gamma$ . *Circ Res* 2002;90:e34-e8.

15. Mallat K, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Cir Res* 2001;89:e41-e5.

16. Jefferey A L, Adams C D, Antman E M. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007;50(7):652-726.

17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-14.

**Table 1. Characteristics of study population according to the diagnosis at admission.****Data expressed as n (%), if not identified.**

<b>Characteristic</b>	<b>ACS</b>	<b>Other diagnosis</b>	<b>p</b>
	N = 112 (%)	N = 67 (%)	
Age, in years*	64 ( $\pm$ 11)	64 ( $\pm$ 11)	0.94
Male	58 (51.8)	30 (44.8)	0.44
Hypertension	96 (85.7)	59 (88.1)	0.82
Diabetes mellitus	45 (40.2)	25 (37.3)	0.75
Dyslipidemia	60 (53.6)	26 (38.8)	0.06
Current smoking status	25 (22.3)	8 (11.9)	0.11
Previous ischemic heart disease	77 (68.8)	44 (65.7)	0.74
Previous CABG	12 (10.7)	5 (7.5)	0.60
Previous heart failure	24 (21.4)	13 (19.4)	0.85
Previous renal failure	17 (15.2)	10 (14.9)	1.00
Physical examination at admission			
Systolic blood pressure, mm Hg*	145 ( $\pm$ 28.4)	144( $\pm$ 39.6)	0.79
Diastolic blood pressure, mm Hg*	86 ( $\pm$ 17.4)	82 ( $\pm$ 24.4)	0.24
Heart rate, bpm*	77 ( $\pm$ 20.5)	81 ( $\pm$ 24.9)	0.36
Final diagnosis			
Acute myocardial infarction	53 (47.3)		
ST-segment elevation AMI	17 (30.2)		
Non-ST-segment elevation AMI	36 (69.8)		
Unstable angina	59 (52.7)		

\*mean (standard deviation).

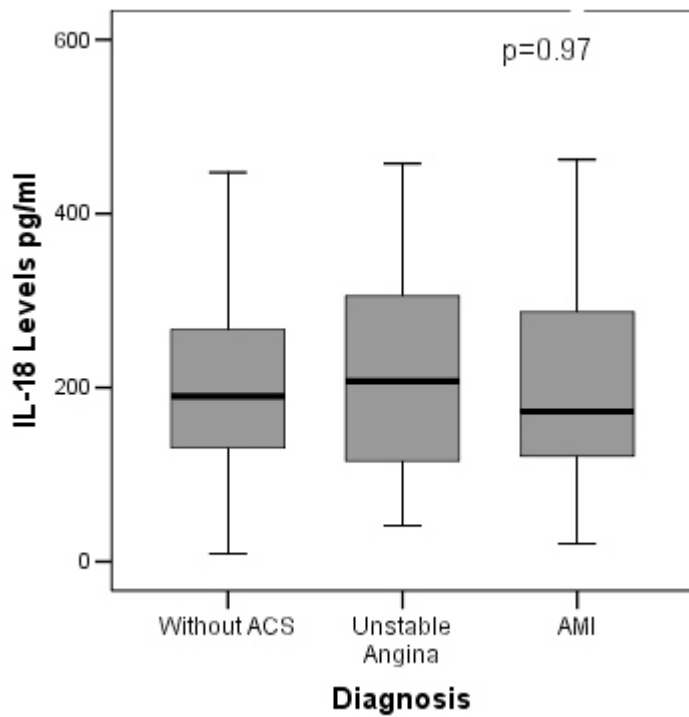


**Table 2. Comparison of clinical and laboratory characteristics between patients with acute coronary syndrome and under- and above-median IL-18 levels.**

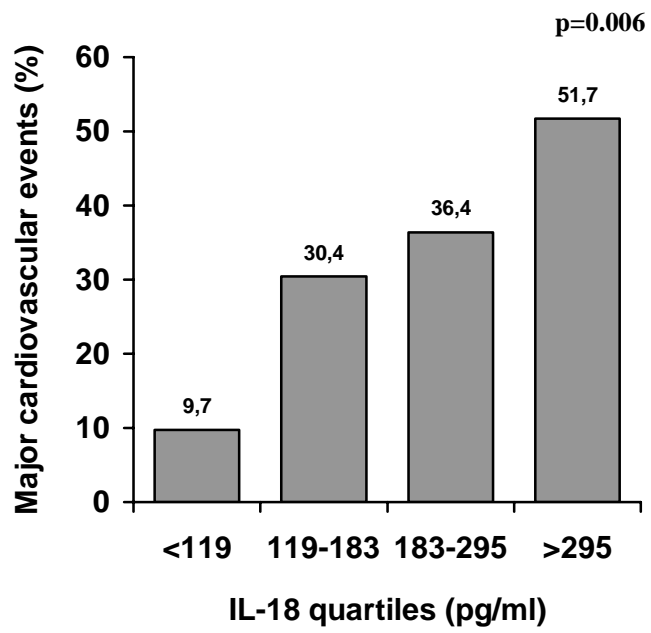
<b>Variable</b>	<b>Low IL-18 (<math>&lt; 183</math> pg/mL)</b>	<b>High IL-18 (<math>\geq 183</math> pg/mL)</b>	<b>p</b>
Age, in years*	62 ( $\pm 11$ )	65 ( $\pm 11$ )	0.11
Male	29 (51.8)	29 (51.8)	1.00
Hypertension	46 (82.1)	50 (89.3)	0.42
Diabetes mellitus	21 (37.5)	24 (42.9)	0.70
Dyslipidemia	29 (51.8)	31 (55.4)	0.85
Current smoking status	15 (26.8)	10 (17.9)	0.36
Previous ischemic heart disease	17 (30.4)	18 (32.1)	1.00
Previous CABG	7 (8.9)	5 (8.9)	0.76
Previous heart failure	8 (14.3)	16 (28.6)	0.10
Previous renal failure	5 (8.9)	12 (21.4)	0.11
Physical examination at admission			
Systolic blood pressure, mm Hg*	146 ( $\pm 29.7$ )	144 ( $\pm 27.3$ )	0.66
Diastolic blood pressure, mm Hg*	86 ( $\pm 17.7$ )	85 ( $\pm 17.2$ )	0.73
Heart rate, bpm*	77 ( $\pm 20.7$ )	77 ( $\pm 20.4$ )	0.88
Electrocardiogram			
St-segment elevation or depression	19 (33.9)	12 (21.4)	0.31
Other changes	12 (21.4)	16 (28.6)	
Normal	25 (44.6)	28 (50.2)	
Final diagnosis			
ST-segment elevation AMI	11 (19.6)	6 (10.7)	0.39
Non-ST-segment elevation AMI	18 (32.1)	18 (32.1)	
Unstable angina	27 (48.2)	32 (57.1)	
CRP mg/L, median (IQR)	3.1 (1.2-9.2)	7.3 (2.4-20.8)	0.014

**Table 3. Cox regression analysis for major cardiovascular events in six months of follow up.**

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Age, years	1.07	0.98 – 1.05	0.340
Heart failure	2.24	0.94 – 5.34	0.070
Renal failure	1.57	0.63 – 3.90	0.333
Previous ischemic heart disease	2.52	0.99 – 6.44	0.053
Troponin T	1.04	1.01 – 1.08	0.024
IL-18 > 183 pg/mL	2.50	1.13 - 5.52	0.023



**Figure 1. Mean IL-18 levels according to the diagnosis.**



**Figure 2. Rate of major cardiovascular events in six months of follow-up by IL-18 quartiles.**

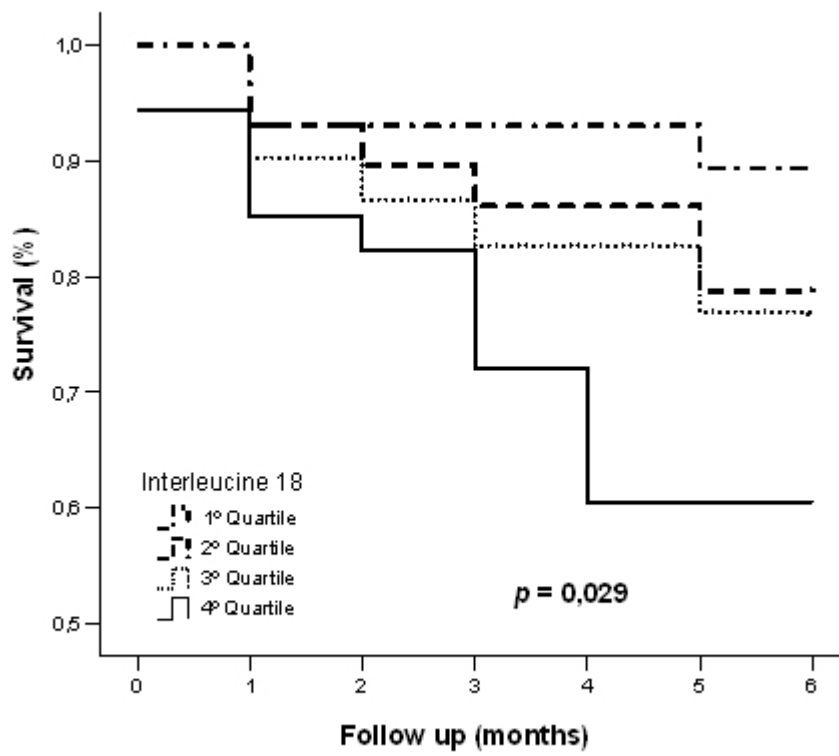
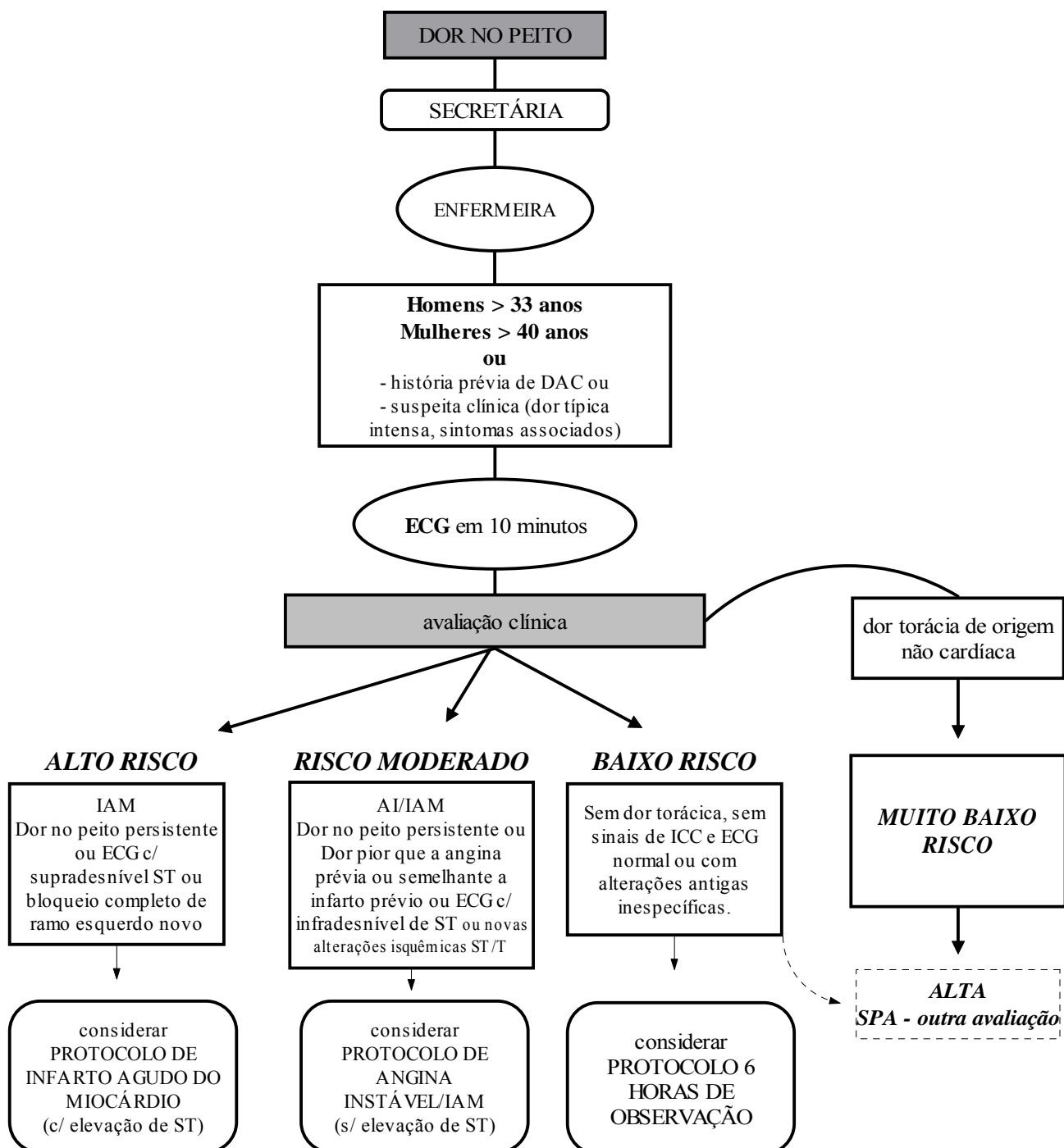


Figure 3: Free-event survival curve stratified by IL-18 quartiles.

ANEXOS

**ANEXO I**  
**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE DOR TORÁCICA AGUDA**

Nome:	Idade:	Prontuário:
Sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	Naturalidade:	Estado Civil:
Peso:	Altura:	Procedência:
Diagnóstico:	Médico(s):	
Telefone p/ contato:		



Data internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data alta : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data revisão 07/99

Serviços Responsáveis: Cardiologia, Terapia Intensiva, Medicina Interna, Emergência

<b>CONDUTA CLÍNICA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO</b>			
	Admissão	0 – 24hs	24 – 48hs
Metas	<input type="checkbox"/> Manter estabilidade elétrica e hemodinâmica <input type="checkbox"/> Tempo para reperfusão < 30 min	<input type="checkbox"/> Paciente sem dor <input type="checkbox"/> Manter estabilidade elétrica e hemodinâmica	<input type="checkbox"/> Paciente sem dor <input type="checkbox"/> Manter estabilidade elétrica e hemodinâmica <input type="checkbox"/> Mobilização progressiva
Avaliação	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame físico <input type="checkbox"/> Avaliar contra-indicações para trombolíticos <input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Solicitação de leito no CTI	<input type="checkbox"/> Monitorização cardíaca não-invasiva <input type="checkbox"/> Avaliar tabagismo e HAS <input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Oximetria	<input type="checkbox"/> Monitorização cardíaca não-invasiva <input type="checkbox"/> Peso <input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Verificar resultados do perfil lipídico <input type="checkbox"/> Cateterismo cardíaco, se *
Exames Diagnósticos	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> CK / CK – MB <input type="checkbox"/> TP / KTTT <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> Perfil lipídico	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> CK / CK – MB (8/ 8hs) <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> K <sup>+</sup> / uréia / creatinina <input type="checkbox"/> Rx de tórax <input type="checkbox"/> CK – MB em 90 min após SK <input type="checkbox"/> KTTT (6/6h) <input type="checkbox"/> Plaquetas	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> K <sup>+</sup> / creatinina <input type="checkbox"/> KTTT (6/6h) <input type="checkbox"/> Plaquetas
Cuidados	<input type="checkbox"/> MCC	<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94 % <input type="checkbox"/> Acesso IV	<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94 % <input type="checkbox"/> Acesso IV
Medicações	<input type="checkbox"/> AAS 200mg <input type="checkbox"/> Reperusão ( SK x ACTP ) <input type="checkbox"/> β - bloqueadores <input type="checkbox"/> Nitrato <input type="checkbox"/> Morfina <input type="checkbox"/> Sedativos <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Lidocaina , se (TV, FV)	<input type="checkbox"/> AAS 100mg <input type="checkbox"/> β - bloqueadores <input type="checkbox"/> Inibidores da ECA <input type="checkbox"/> Laxativo <input type="checkbox"/> Nitrato <input type="checkbox"/> Morfina <input type="checkbox"/> Sedativos <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> Heparina profilática <input type="checkbox"/> Lidocaina, se (TV, FV)	<input type="checkbox"/> AAS 100mg <input type="checkbox"/> β - bloqueadores <input type="checkbox"/> Inibidores da ECA <input type="checkbox"/> Laxativos <input type="checkbox"/> Nitrato <input type="checkbox"/> Sedativos <input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> K <sup>+</sup>
Consultorias		<input type="checkbox"/> Hemodinâmica * <input type="checkbox"/> Cardiologia	<input type="checkbox"/> Hemodinâmica * <input type="checkbox"/> Cardiologia <input type="checkbox"/> Avaliação da nutrição
Nutrição	<input type="checkbox"/> NPO	<input type="checkbox"/> Tipo II <input type="checkbox"/> Rica em fibras <input type="checkbox"/> Restrição de sal , se ICC / HAS	<input type="checkbox"/> Tipo II <input type="checkbox"/> Rica em fibras <input type="checkbox"/> Restrição de sal se, ICC / HAS
Atividade Física	<input type="checkbox"/> Restrito ao leito	<input type="checkbox"/> Repouso ao leito	<input type="checkbox"/> Atividade tolerada pelo paciente com auxílio
Resultados Esperados	<input type="checkbox"/> Identificar e conversar com familiar responsável . <input type="checkbox"/> Paciente orientado sobre seu problema e sobre os riscos e benefícios do manejo proposto.	<input type="checkbox"/> Identificar e conversar com familiar responsável. <input type="checkbox"/> Compreensão do risco pela família <input type="checkbox"/> Paciente compreende sua doença, riscos associados. <input type="checkbox"/> Identificado os fatores de risco e orientado medidas de controle.	<input type="checkbox"/> Orientar pacientes e familiares. <input type="checkbox"/> Reforçar importância de controlar os fatores de risco (HAS, fumo, dislipidemia). <input type="checkbox"/> Dieta, exercício e perda de peso <input type="checkbox"/> Recomendações do médico contra o fumo.

Obrigatório;  Opcional – avaliação clínica

Beta-bloqueador EV, se FC < 55 bsm, s/ hipotensão ou contraindicação (independente de uso prévio)

* INDICAÇÕES PARA CATETERISMO DE URGÊNCIA	* INDICAÇÕES PARA CATETERISMO EM 48hs
<input checked="" type="checkbox"/> Choque cardiogênico / Edema agudo de pulmão <input checked="" type="checkbox"/> Contra-indicação para uso de trombolítico <input checked="" type="checkbox"/> Dor refratária ou pior que na admissão	<input checked="" type="checkbox"/> ICC, disfunção de VE <input checked="" type="checkbox"/> Angina refratária <input checked="" type="checkbox"/> Complicações mecânicas

C  
O  
N  
T  
R  
O  
L

Mudança ou desvio do curso/ Evento:				
Conduta:				
Saída da Rotina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



<b>CONDUTA CLÍNICA NA ANGINA INSTÁVEL E IAM SEM ONDA Q</b>					
	Admissão	0 – 6hs	6 – 12hs	12 – 24hs	24 – 48hs
Avaliação	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Estratificação	<input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Solicitar leito no CTI <input type="radio"/> Oximetria	<input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais	<input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Verificar o resultado do perfil lipídico	<input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Estratificação
Exames Diagnósticos	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> CK/ CK-MB	<input type="checkbox"/> ECG (10min – 4hs) <input type="radio"/> Cateterismo	<input type="checkbox"/> CK/CK-MB <input type="checkbox"/> Perfil lipídico <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> K+, uréia, creatinina <input type="checkbox"/> Rx de tórax <input type="radio"/> ECG se sintomas <input type="radio"/> KTTP (6/6h) <input type="radio"/> Plaquetas <input type="radio"/> Cateterismo	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> CK/CK-MB <input type="radio"/> KTTP (6/6 h) <input type="radio"/> Plaquetas <input type="radio"/> Cateterismo	<input type="radio"/> Avaliação não invasiva vs. cateterismo <input type="radio"/> KTTP (6/6 h) <input type="radio"/> Plaquetas
Cuidados		<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> Acesso IV <input type="radio"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94%	<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> Acesso IV <input type="checkbox"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94%	<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> Acesso IV <input type="checkbox"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94%	<input type="checkbox"/> MCC <input type="checkbox"/> Acesso IV <input type="checkbox"/> O <sub>2</sub> se saturação < 94%
Medicações		<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Heparina baixo peso molecular (*) <input type="checkbox"/> β-bloqueadores <input type="radio"/> Antagonistas do Ca <sup>++</sup> <input type="radio"/> Nitrato SL ou EV <input type="radio"/> Opiáceos	<input type="checkbox"/> Nitrato EV <input type="checkbox"/> β- bloqueadores <input type="radio"/> Nitrato EV <input type="radio"/> Antagonistas do Ca <sup>++</sup> <input type="radio"/> Heparina	<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Heparina baixo peso molecular (*) <input type="checkbox"/> β- bloqueadores <input type="radio"/> Antagonistas do Ca <sup>++</sup> <input type="radio"/> Nitrato VO <input type="radio"/> Heparina	<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Heparina baixo peso molecular (*) <input type="checkbox"/> β- bloqueadores <input type="radio"/> Antagonistas do Ca <sup>++</sup> <input type="radio"/> Nitrato VO <input type="radio"/> Heparina
Consultorias		<input type="radio"/> Cardiologia	<input type="radio"/> Cardiologia <input type="radio"/> Hemodinâmica *	<input type="radio"/> Cardiologia <input type="radio"/> Hemodinâmica *	<input type="radio"/> Cardiologia <input type="radio"/> Hemodinâmica * <input type="radio"/> Nutricionista
Nutrição			<input type="checkbox"/> Dieta tipo II rica em fibras	<input type="checkbox"/> Dieta tipo II rica em fibras	<input type="checkbox"/> Dieta tipo II rica em fibras
Atividade Física		<input type="checkbox"/> Restrito ao leito	<input type="checkbox"/> Restrito ao leito	<input type="checkbox"/> Restrito ao leito	<input type="radio"/> Deambulação
Resultados Esperados	<input type="checkbox"/> Identificar e conversar com familiar responsável	<input type="checkbox"/> Compreensão do risco pelo paciente e pela família <input type="checkbox"/> Paciente orientado sobre a importância de controlar os fatores de risco	<input type="checkbox"/> Estabilização <input type="checkbox"/> Atuação imediata e eficaz se intercorrências <input type="checkbox"/> Identificação de candidatos à revascularização	<input type="checkbox"/> Estabilização <input type="checkbox"/> Atuação imediata e eficaz se intercorrências <input type="checkbox"/> <u>Baixa no andar se:</u> 12hs com ECG sem alterações e 2 enzimas normais	<input type="checkbox"/> Identificação de candidatos à revascularização <input type="checkbox"/> Direcionar para tratamento ambulatorial <input type="checkbox"/> Educação e orientação do paciente e família

Obrigatório;  Opcional – avaliação clínica

(\*) Heparina baixo peso molecular → Enoxaparina 1mg/kg/dose 2xdia  
→ Dalteparina

**\* INDICAÇÕES PARA CATETERISMO DE URGÊNCIA**

- ✓ Instabilização (dor) após resposta terapêutica inicial adequada.
- ✓ Dor torácica prolongada (> 20 min) em vigência de tratamento.
- ✓ Edema pulmonar relacionado com isquemia.
- ✓ Angina com insuficiência mitral, B3, estertores pulmonares, hipotensão arterial.

C  
O  
N  
T  
R  
O  
L  
E

Mudança ou desvio do curso/ Evento:				
Conduta:				
Saída do Protocolo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>CONDUTA CLÍNICA NA DOR TORÁCICA DE BAIXO RISCO - observação</b>		
	Admissão	0 - 6hs
Metas	<input type="checkbox"/> Manter estabilidade elétrica e hemodinâmica <input type="checkbox"/> Paciente sem dor ou outras complicações	<input type="checkbox"/> Manter estabilidade elétrica e hemodinâmica <input type="checkbox"/> Paciente sem dor ou outras complicações
Avaliação	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Estratificação de risco (características da dor, duração, sintomas associados, hist. DAC, ICC)	<input type="checkbox"/> Controle dos sinais vitais <input type="checkbox"/> Identificação de fatores de risco
Exames	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> CK / CK - MB <input type="radio"/> RX de tórax AP+P	<input type="radio"/> ECG <input type="radio"/> CK / CK - MB <input type="radio"/> Teste ergométrico após 6hs assintomático
Cuidados		
Medicações		<input type="radio"/> AAS <input type="radio"/> Nitrato SL <input type="radio"/> $\beta$ -bloqueadores
Atividade	<input type="checkbox"/> Repouso	<input type="checkbox"/> Repouso
Resultados	<input type="checkbox"/> Paciente orientado sobre seu problema e riscos	<input type="checkbox"/> Acompanhamento ambulatorial <input type="checkbox"/> Paciente sem dor ou alterações no ECG em 6h, e teste ergométrico atingiu 3 METS sem intercorrências. <input type="checkbox"/> Educação sobre importância de controlar fatores de risco

Obrigatório

Opcional – avaliação clínica

**Paciente não deambula** —————> Considerar período de observação mais prolongado (9-12h)

**Considerar cintilografia miocárdica de repouso, se:**

Suspeita moderada a baixa de síndrome isquêmica aguda e

- ✓ Persistência da dor torácica
- ✓ Último episódio de dor há menos de 6 horas

C  
O  
N  
T  
R  
O  
L

Mudança do curso/ Evento:		
Conduta:		
Saída da Rotina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>