

Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Parada cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio com
supradesnívelamento do segmento ST: incidência, preditores e
desfechos relacionados**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANDRÉ LUIZ THEOBALD

Orientador:

Prof. Dr. Maurício Pimentel

Co-orientador:

Prof. Dr. Marco Vugman Wainstein

DEDICATÓRIA

Aos mestres que tanto me ensinaram durante a minha formação em Cardiologia e
Cardiologia Intervencionista: Maurício Pimentel, Marco Vugman Wainstein.

À minha família: minha mãe Rosina, pai Luiz e esposa Alice.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Dr. Mauricio Pimentel e Dr. Marco V. Wainstein, pela contribuição no desenvolvimento do desenho do projeto, tese e revisão do conteúdo.

À equipe da Cardiologia Intervencionista, por seu papel essencial na minha formação, especialmente ao Dr. Rodrigo V. Wainstein e ao Dr. Sandro Cadaval, pela ajuda indispensável em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas de residência Alan Pagnoncelli e Rafael Beltrame, pela ajuda e apoio tornando esta trajetória mais leve e agradável.

Aos colegas da UDTC: professores, enfermeiros, técnicos de enfermagem, secretários, técnicos de radiologia pela contribuição diária no cuidado dos pacientes.

Aos queridos colegas Gustavo Neves Araujo, Gustavo Paes Silvano e Guilherme Pinheiro Machado, pela ajuda na análise dos dados, construção do texto da tese e cálculos estatísticos.

SUMÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO	5
JUSTIFICATIVA DA PESQUISA	22
HIPÓTESE CONCEITUAL	23
OBJETIVOS	24
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	25
TABELAS E FIGURAS	40
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	49

ARTIGO DE REVISÃO

TÍTULO

Parada cardíaca pré-intervenção coronária percutânea em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

TÍTULO EM INGLÊS

Pre-PCI sudden cardiac arrest in ST-elevation myocardial infarction

TÍTULO RESUMIDO

Parada cardíaca em pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio e supradesnivelamento do segmento ST

Palavras-chave: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, parada cardíaca, intervenção coronária percutânea

Keywords: ST segment elevation myocardial infarction; sudden cardiac arrest; percutaneous coronary intervention

RESUMO

O infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST) é uma causa frequente de parada cardiorrespiratória (PCR) e a intervenção coronária percutânea precoce (ICP) está associada ao aumento da sobrevida. Apesar das melhorias constantes no manejo da PCR, a sobrevida continua baixa. Portanto, nosso objetivo foi avaliar a incidência e os resultados relacionados em pacientes admitidos com IAMCSST e que apresentaram PCR pré-ICP.

ABSTRACT

ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a frequent cause of sudden cardiac arrest (SCA) and early percutaneous coronary intervention (PCI) is associated with increased survival. Despite constant improvements in SCA management, survival remains poor. Therefore, our aim was to assess incidence and related outcomes in STEMI patients admitted with pre-PCI SCA.

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) de etiologia isquêmica é a causa de 225 mil óbitos nos Estados Unidos todos os anos, representando uma das principais causas de morte nos países ocidentais. Apesar dos avanços recentes na educação pública e no processo de ressuscitação, poucos pacientes sobrevivem até a chegada ao hospital e um número ainda menor 20 a 30% irá receber alta com vida do hospital.¹ O infarto agudo do miocárdio pode induzir arritmias ventriculares letais e parada cardíaca. Melhorias na revascularização no infarto do miocárdio contribuíram para a redução da mortalidade a curto e longo prazo. No entanto, pacientes com PCR ainda têm uma taxa de mortalidade mais alta - em torno de 60% - comparados aqueles que não apresentam este evento.²

Com base em diretrizes recentes, pacientes ressuscitados de PCR que têm critérios eletrocardiográficos para infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST) devem ser submetidos a angiografia coronária imediata com subsequente intervenção percutânea.³ Além disso, dada a alta incidência de síndrome coronariana aguda em pacientes com PCR, as diretrizes também recomendam considerar a angiografia coronariana em todos os pacientes pós-parada nos quais há forte suspeita de infarto mesmo sem supradesnivelamento do segmento ST.⁴

De acordo com Reynolds et al 60-80% das paradas cardíacas são resultado de doença cardiovascular. Sobreviventes de morte súbita sem supradesnivelamento do segmento ST ou novo bloqueio de ramo esquerdo também tiveram lesões coronárias significativas em 56-66% dos casos. Pacientes submetidos ao cateterismo coronariano

apresentam menos desfechos duros 54,2% Vs 24,8% quando comparados a sobreviventes de PCR que não foram submetidos a intervenção coronária percutânea.⁴⁻⁵

Zanuttini et al desenvolveram uma análise retrospectiva na província de Udine, Itália para avaliar a confiabilidade das alterações eletrocardiográficas pós parada cardíaca. Neste trabalho, 91% dos pacientes foram submetidos à coronariografia, 44% apresentavam IAMCSST e 56% outros padrões eletrocardiográficos. A análise do segmento ST apresentou um bom valor preditivo positivo de 85%, porém um baixo valor preditivo negativo de 67%, para predição de doença coronária relacionada ao evento.⁶ Fica claro que a análise exclusiva do ECG para oclusão da artéria coronária é limitado sendo necessário agregar mais dados clínicos e individualizar caso a caso.

Apesar de vários estudos sobre parada cardíaca relacionada ao IAMCSST, seu real impacto permanece desconhecido. Definir grupos de maior risco, identificar pessoas em risco na população em geral, com foco em fatores de risco clássicos, influências ambientais, fatores genéticos, todas essas descobertas devem ser avaliadas prospectivamente em mais estudos sobre o assunto.

INCIDÊNCIA DE PCR

A incidência de PCR em decorrência de infarto agudo do miocárdio é bem variável. Takahashi et al encontrou incidência de 15% em Chiba no Japão, Karam et al 5,6% na grande Paris enquanto Greehart et al avaliou 57 mil pacientes com incidência cumulativa de 2,5-9%. As razões para a variabilidade entre os estudos estão relacionadas a metodologia da investigação, fatores de inclusão e exclusão, tempo de seguimento, a maior ou menor utilização de terapias conhecidas por reduzir as chances de PCR ou ainda a inclusão de pacientes com formas mais ou menos graves de infarto nos estudos^{5,7,8,9}.

Várias abordagens têm sido tradicionalmente usadas nesses trabalhos. A primeira abordagem baseou-se em bancos de dados de IAMCSST, que incluíam pacientes admitidos em laboratórios de cateterismo. Uma segunda abordagem usou registros de PCR para identificar retrospectivamente aqueles causados por IAMCSST. Esta última abordagem encontrou grandes dificuldades na identificação de casos de PCR relacionados com IAMCSST, principalmente por causa do valor preditivo ruim do ECG neste cenário e a baixa taxa de pacientes com parada cardíaca que se submetem a angiografia coronária para determinar o diagnóstico de IAMCSST.^{5,6}

A estimativa precisa da incidência de PCR é essencial para progressivamente melhorar a saúde pública, reduzindo as doenças cardiovasculares. Os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com desfechos ruins, de modo que a estimativa da carga de doença está sujeita a vieses. Conhecimento das variações regionais poderiam orientar a identificação de intervenções eficazes que são usadas em algumas comunidades, mas não foram implementadas em outras. As intervenções potenciais incluem iniciativas de

saúde pública culturalmente apropriadas, apoio comunitário e acesso equitativo ao atendimento de emergência e hospitalar de alta qualidade.⁹

PREDITORES DE PCR

Muitos estudos têm demonstrado os fatores de risco pré hospitalares para PCR em pacientes com infarto agudo do miocárdio. O atraso no atendimento médico de urgência, o tempo de isquemia prolongada, a suscetibilidade intrínseca para desenvolver arritmias ventriculares graves durante a isquemia miocárdica, são alguns preditores de PCR conhecidos durante o atendimento pré hospitalar.¹⁰

É interessante observar que os fatores de risco tradicionais para cardiopatia isquêmica estão paradoxalmente associados a uma taxa mais baixa de PCR. Esse achado poderia ser explicado pelo desenvolvimento progressivo de circulação colateral na doença arterial coronariana crônica, que ameniza as consequências de uma oclusão abrupta da artéria coronária.¹¹ Pelo mesmo motivo, alguns estudos também demonstraram que a idade mais jovem é um risco de PCR. Corações que não foram expostos à isquemia teriam baixa tolerância à isquemia aguda.¹²

Estudos correlacionam insuficiência renal crônica com PCR. Piccini et al avaliou uma coorte retrospectiva com 9 mil pacientes e encontrou um risco de evento quase 3 vezes maior no grupo de renais crônicos.¹³ Já Dalal et al comparou o risco de PCR do estudo AGNES nos países baixos e definiu um risco de parada cardíaca seis vezes maior no quintil com pior taxa de filtração glomerular. Pacientes com injúria renal moderada a grave apresentam um significativo aumento no risco de parada cardíaca no contexto de infarto do miocárdio.¹⁴

O risco de PCR também está relacionado com a extensão de miocárdio envolvida no infarto. Pacientes com lesões no tronco da coronária esquerda, com

marcadores de necrose miocárdica muito elevados ou ainda, infartos em pacientes com oclusões coronárias crônicas apresentam maior risco de parada cardíaca. Kosugi et al encontrou risco cinco vezes maior para pacientes com lesão do tronco da coronária esquerda e três vezes maior para pacientes com oclusão coronária crônica. Já pacientes com marcadores de necrose miocárdica mais elevados apresentaram risco 30% maior.^{12,15,16}

Pacientes com sinais de congestão pulmonar com classificação Killip mais alta evoluem com maior risco de PCR, isso vai de encontro ao descrito na literatura quando cargas isquêmicas maiores determinam mais frequentemente sinais de insuficiência cardíaca.¹⁷ O trabalho E-MUST avaliou 13 mil infartos na grande Paris e encontrou preditores de parada cardíaca, entre eles sintomas de insuficiência cardíaca e infarto extenso.⁵ Demirel et al avaliou 4600 infartos em um registro prospectivo entre 2005 e 2010, pacientes com PCR apresentavam-se mais frequentemente com sintomas de insuficiência cardíaca e sinais de choque cardiogênico.¹⁸

MORTALIDADE ASSOCIADA À PARADA CARDÍACA NO IAMCSST

Em síndromes coronárias agudas, o tempo desde o início dos sintomas até a revascularização é fundamental para a sobrevivência. Em um estudo com 1700 pacientes, Luca et al encontrou um risco relativo de morte anual de 1,075 (IC 1,008 - 1,15; p=0,041) para cada atraso adicional de 30 minutos no fornecimento da terapia de revascularização.¹⁹ A parada cardíaca fora do hospital permanece associada a um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevida de aproximadamente 10%. O atendimento médico de urgência contribui favoravelmente durante a parada cardíaca permitindo início precoce da ressuscitação cardiopulmonar e desfibrilação, fatores que estão associadas a uma maior sobrevida.²⁰

Na maioria dos estudos a taxa de mortalidade intra-hospitalar e a análise ajustada de morte durante a hospitalização foram marcadamente maiores entre os pacientes com parada cardíaca complicada por infarto agudo do miocárdio do que entre os pacientes que não desenvolveram PCR²¹. Os preditores de mortalidade dos sobreviventes de PCR no estudo E-MUST foram idade, insuficiência cardíaca, infarto extenso enquanto sexo masculino e fatores de risco cardiovasculares clássicos funcionaram como fatores protetores.⁵ Barcan et al encontrou aumento de mortalidade nos pacientes com choque cardiogênico, doença arterial coronariana multiarterial, insuficiência renal, anemia, necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas e tempo de permanência na UTI superior a cinco dias como preditores independentes de mortalidade em pacientes pós parada.¹⁰

Dumas et al avaliaram 714 pacientes com PCR e IAMCSST e encontraram uma sobrevivência hospitalar de 60%.¹ Demirel, por sua vez, encontrou uma sobrevivência

hospitalar ainda mais baixa de 13.8%.¹⁸ O choque cardiogênico representa a complicação mais grave em pacientes com IAMCSST^{18,20,21} enquanto o preditor mais importante na redução da mortalidade foi a intervenção coronária percutânea precoce (OR, 0.40; 95% CI, 0.25–0.63; $P<0,0001$).⁵ Tropa et al avaliaram retrospectivamente 60 pacientes sobreviventes de PCR com doença arterial coronariana documentada e submetidos a intervenção percutânea. A mortalidade hospitalar foi de 43,3% e os preditores de mortalidade foram divididos em dois tempos: na admissão (PCR em ritmo não chocável, PCR >12min, $ph<7,2$ mmol/l, lactato>4,7mmol/l) e durante a hospitalização ($ph<7,3$ mmol/l, lactato>2mmol/l nas primeiras 24h, encefalopatia anóxica e instabilidade hemodinâmica persistente). A presença de quatro critérios em qualquer um dos tempos determinava 100% de mortalidade durante a hospitalização.²³

PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO

Embora existam escores de estratificação de risco para sobreviventes de parada cardíaca seu uso não é difundido. As razões incluem a complexidade do cenário e a falta de aplicabilidade em casos específicos. O escore APACHE II foi desenvolvido em 1985 e ainda é um dos mais amplamente utilizados em unidades de terapia intensiva.²⁴ O escore usa uma série de dados demográficos, clínicos simples e variáveis bioquímicas para determinar o prognóstico. Ele foi validado para a população de terapia intensiva porém existem alguns desafios para sua aplicação em pacientes pós PCR. A aplicabilidade na parada cardíaca foi testada em um estudo prospectivo resultando em um preditor pobre de desfechos duros.²³ Além disso, por se tratar de um escore antigo, provavelmente é menos preciso na estimativa do prognóstico de pacientes tratados atualmente. O escore OHCA validou prospectivamente o uso de 5 variáveis (ritmo chocável, tempo de parada, tempo de baixo fluxo, creatinina e lactato) para prever a mortalidade após PCR.²⁵ Skrifvars et al. comparou o desempenho do APACHE III e OHCA para prever a mortalidade pós PCR. Os autores concluíram que ambos os escores oferecem precisão moderada para o desfecho mortalidade (AUC OHCA PCR: 0,77; AUC APACHE III: 0,71), porém correlacionam-se fracamente entre si.²⁶

Geri et al avaliou a mortalidade de 1.722 pacientes com idade mediana de 60 anos: 628 (35,6%) sem coronariografia, 615 (35,7%) com coronariografia sem ICP e 479 (27,8%) com ambos. Entre esses grupos, as taxas de sobrevida no trigésimo dia e no décimo ano foram: 21% e 11,9%, 35% e 29%, 43% e 38%, respectivamente (p <0,01). A ICP em comparação com nenhuma angiografia coronária foi associada a uma

menor mortalidade no trigésimo dia e a longo prazo. ICP permaneceu associado a um menor risco de mortalidade a longo prazo (OR 0,29; IC 95% [0,14, 0,61]; P <0,01).²⁷

A mortalidade a longo prazo varia conforme os estudos. Demirel et al avaliou pacientes com IAMCSST submetidos a ICP em um registro prospectivo. Dados sobre mortalidade em um ano estavam disponíveis em 4.627 dos 4.643 pacientes (99,7%). Um total de 362 pacientes morreu durante o primeiro ano de seguimento. A mortalidade geral em um ano entre os sobreviventes hospitalares foi semelhante entre aqueles que tiveram ou não PCR (3,9% (11 de 280) vs. 3,8% (159 de 4154), p=0.93).¹⁸ Estudos maiores são necessários para validar esses achados. Juntos, esses dados reforçam que dificilmente será encontrada uma avaliação prognóstica precisa nesses pacientes sem ser individualizada.

CONCLUSÃO

A estratificação de risco em pacientes com PCR e infarto agudo do miocárdio pode ajudar a identificar pacientes com risco aumentado de morte. Apesar da melhora no conhecimento da cadeia de sobrevivência do infarto agudo do miocárdio a mortalidade desse grupo de pacientes ainda é alta. Pacientes que sobreviveram a uma PCR na fase inicial de um infarto do miocárdio, em especial aqueles em choque cardiogênico, devem ser encaminhados prontamente para um hospital de referência que possua serviço de cardiologia intervencionista para pronta recanalização do vaso culpado e recuperação em leito de terapia intensiva. Esses dados sublinham a necessidade de uma rede mais organizada de tratamento e políticas públicas que possam minimizar o dano desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; Jun 1;3(3):200-7.
2. Takahashi M, Kondo Y, Senoo K, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Incidence and prognosis of cardiopulmonary arrest due to acute myocardial infarction in 85 consecutive patients. *J Cardiol.* 2018; Oct;72(4):343-349.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen CJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Iakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H Ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timoteo AT, Tatu-Chit,oiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studencan M, Bunc M, de Castro AMG, Petursson P, Jeger R, Mourali MS, Yildirim A, Parkhomenko A, Gale CP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018
4. Reynolds JC, Callaway CW, El Khoudary SR, Moore CG, Alvarez RJ, Rittenberger JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. *J Intensive Care Med.* 2009;24:179–186.
5. Karam N, Bataille S, Marijon E, Tafflet M, Benamer H, Caussin C, Garot P, Juliard JM, Pires V, Boche T, Dupas F, Le Bail G, Lamhaut L, Simon B, Allonneau A, Mapouata M, Loyeau A, Empana JP, Lapostolle F, Spaulding C, Jouven X, Lambert Y. Incidence, mortality, and outcome-predictors of sudden cardiac arrest complicating myocardial infarction prior to hospital admission. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; Volume 12, Issue 1, January 2019
6. Zanuttini, D, Armellini, I, Nucifora, G, Grillo, MT, Morocutti, G, Carchietti, E, Trillò, G, Spedicato, L, Bernardi, G, Proclemer, A. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1250–1254. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.04.023
7. Salam, I, Hassager, C, Thomsen, JH, Langkjær, S, Søholm, H, Bro-Jeppesen, J, Bang, L, Holmvang, L, Erlinge, D, Wanscher, M, Lippert, FK, Køber, L, Kjaergaard, J. Editor's Choice-Is

- the pre-hospital ECG after out-of-hospital cardiac arrest accurate for the diagnosis of ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:317–326.
8. Gheeraert, PJ, De Buyzere, ML, Taeymans, YM, Gillebert, TC, Henriques, JPS, De Backer, G, De Bacquer, D. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2499–2510.
 9. Nichol, G, Thomas, E, Callaway, CW, Hedges, J, Powell, JL, Aufderheide, TP, Rea, T, Lowe, R, Brown, T, Dreyer, J, Davis, D, Idris, A, Stiell, I; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008;300:1423–1431. doi: 10.1001/jama.300.12.1423
 10. Barcan A, Chitu M, Benedek Edvin, et al. Predictors Of Mortality In Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction And Resuscitated Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. *J Crit Care Med*. 2016;2:22-9.
 11. de Marchi, SF, Gloekler, S, Meier, P, Traupe, T, Steck, H, Cook, S, Vogel, R, Seiler, C. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology*. 2011;118:198–206.
 12. Kosugi, S., Shinouchi, K., Ueda, Y., Abe, H., Sogabe, T., Ishida, K., ... & Koretsune, Y. (2020). Clinical and angiographic features of patients with out-of-hospital cardiac arrest and acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(17), 1934-1943
 13. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med* 2008;121: 797–804.
 14. Dalal D, de Jong JSSG, Tjong FVY, et al. Mild-to-moderate kidney dysfunction and the risk of sudden cardiac death in the setting of acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012;9:540–5.
 15. Lexis CPH, van der Horst ICC, Rahel BM, et al. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:484–91.
 16. Shinouchi K, Ueda Y, Kato T, et al. Relation of chronic total occlusion to in-hospital mortality in the patients with sudden cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2019;123: 1915–20
 17. Rajendra H. Mehta, MD, MS Aijing Z. Starr, MS Renato D. Lopes, MD, PhD Judith S. Hochman, MD Petr Widimsky, MD, PhD Karen S. Pieper, MS Paul W. Armstrong, MD Christopher B. Granger, MD for the APEX AMI Investigator Incidence of and Outcomes Associated With Ventricular Tachycardia or Fibrillation in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions Volume 12, Issue 1, January 2019.
 18. Demirel F, Rasoul S, Elvan A, et al. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:16-23.
 19. Da Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality

- in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-1225
20. Benedek T, Gyöngyösi M. Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Acute Myocardial Infarction and STEMI Networks. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016 Feb 9;2(1):3-5. doi: 10.1515/jccm-2016-0007. PMID: 29967830; PMCID: PMC5939136.
 21. David D. McManusa,b, Farhan Aslamd, Parag Goyald, Robert J. Goldbergb, Wei Huangc , and Joel M. Gore. Incidence, prognosis, and factors associated with cardiac arrest in patients hospitalized with acute coronary syndromes (the Global Registry of Acute Coronary Events Registry) Published in final edited form as: *Coron Artery Dis*. 2012 March ; 23(2): 105–112. doi:10.1097/MCA.0b013e32834f1b3c
 22. Trepa M, Bastos S, Fontes-Oliveira M, Costa R, Dias-Frias A, Luz A, Dias V, Santos M, Torres S: Predictors of In-Hospital Mortality after Recovered Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients with Proven Significant Coronary Artery Disease: A Retrospective Study. *Critical Care medicine* 2020. 2020 Jan; 6(1): 41–51.
 23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
 24. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2840-2845.
 25. Donnino MW, Saliccioli JD, Dejam A, et al. APACHE II scoring to predict outcome in post-cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(5):651-656.
 26. Skrifvars MB, Varghese B, Parr MJ. Survival and outcome prediction using the Apache III and the out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) score in patients treated in the intensive care unit (ICU) following out-of-hospital, in-hospital or ICU cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(6):728-733
 27. Geri G, Dumas F, Bougouin W, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with improved short- and long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest [published online October 8, 2015]. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8 (10):e002303. doi:10.1161/circinterventions.114.002303.

JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Atualmente, os guidelines recomendam a realização de intervenção coronária precoce em pacientes com IAMCSST e parada cardíaca, mas os fatores relacionados à mortalidade intra-hospitalar e futura ainda não estão plenamente definidos. Múltiplos estudos foram conduzidos com objetivo de prever eventos adversos e mortalidade em diversos cenários, principalmente no cenário pré-hospitalar. Porém apesar dos avanços no atendimento hospitalar e do aprimoramento das técnicas de ICP, a mortalidade na PCR relacionada ao IAMCSST ainda permanece alta.

Nosso objetivo é identificar os fatores relacionados à parada cardíaca em pacientes com IAMCSST e a mortalidade intra hospitalar destes pacientes em um hospital público terciário no sul do Brasil.

HIPÓTESE CONCEITUAL

Pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e parada cardiorrespiratória apresentam maior mortalidade intra-hospitalar e no seguimento a longo prazo.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Determinar a mortalidade intra-hospitalar dos pacientes sobreviventes de parada cardiorrespiratória e infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea no Hospital de Clínicas Porto Alegre.

Objetivos Secundários

- ❖ Determinar a incidência de parada cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
- ❖ Determinar os fatores relacionados a parada cardíaca nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
- ❖ Determinar a mortalidade a longo prazo dos pacientes sobreviventes de morte súbita e infarto agudo do miocárdio

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**Pre-PCI sudden cardiac arrest in ST-elevation myocardial infarction: incidence,
predictors and related outcomes**

André Luiz Theobald MD, Gustavo Neves de Araujo MD ScD; Guilherme Pinheiro
Machado MD ScD; Rodrigo Vugman Wainstein MD ScD; Julia Fagundes Fracasso MD
Matheus Niches MD; Angelo Chies MD; Sandro Cadaval Gonçalves MD ScD; Marco
Vugman Wainstein MD ScD, Mauricio Pimentel MD ScD

From the Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the
Post-Graduate Program in Cardiovascular Science and Cardiology, Medical School,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Address for correspondence:

André Luiz Theobald

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2nd floor, room 2060

andretheobald@hotmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a frequent cause of sudden cardiac arrest (SCA) and early percutaneous coronary intervention (PCI) is associated with increased survival. Despite constant improvements in SCA management, survival remains poor. Therefore, our aim was to assess incidence and related outcomes in patients admitted with pre-PCI SCA.

METHODS: This was a prospective cohort study of patients admitted with STEMI in a tertiary university hospital over a 9-year period. All patients were submitted to emergency coronary angiography. Baseline characteristics, details of the procedure, reperfusion strategies and adverse outcomes were assessed. The primary outcome was in-hospital mortality.

RESULTS: During the study period 1155 patients were included; mean age was 61.9 years (± 12), with 65.4% being male. Pre-PCI SCA was present in 113 (9.7%) patients. Anterior myocardial infarction (MI), Killip 3 or 4 on arrival and younger age were independently associated with pre-PCI SCA in multivariate analysis. In-hospital mortality was higher in the pre-PCI SCA group (46.9% vs 9.0%, $P < 0.0001$). When we only analyzed pre-PCI SCA patients, Killip class III or IV upon admission was considered an independent predictor of in-hospital mortality in the multivariate Cox analysis.

CONCLUSION: In a cohort of consecutive patients admitted with STEMI, pre-PCI SCA incidence was similar to previous reports in the literature, as well as the mortality rates associated with this scenario. Among patients with pre-PCI SCA, Killip class III or

IV upon admission was independently related to in-hospital mortality. Understanding characteristics associated with pre-PCI SCA may help to prevent and improve management of STEMI patients.

INTRODUCTION

Sudden cardiac arrest (SCA) is a devastating manifestation of ischemic heart disease. Most patients do not survive hospitalization and mortality rates range between 40-60%.^{1,2} Primary percutaneous coronary intervention (PCI) improves outcomes and is the first-line strategy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).^{3,4} Despite advances in pre-hospital care and improvement of PCI techniques, mortality in STEMI-related SCA still remains high.

Although the cause of SCA is ischemic heart disease in up to 70% of patients, the etiology is often unclear immediately after the index event, in particular, considering that ECG may not be reliable after return of spontaneous circulation.^{5,6} A recent randomized control trial showed no benefit of early coronary angiography in patients with out of hospital cardiac arrest and no ST segment elevation on ECG.⁷ However, in the presence of ST elevation on post SCA ECG, early invasive stratification is mandatory according to STEMI guidelines.⁴

Identifying STEMI patients with higher risk of developing SCA may help to recognize a subset of patients who could benefit from early referral to coronary angiography and intensive care. Our aim was to assess pre-PCI STEMI related SCA incidence and related outcomes in patients admitted in a tertiary public hospital in southern Brazil.

METHODS

Study design and patients

This was a prospective single-center cohort of consecutive patients with STEMI admitted for primary PCI at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary public teaching University Hospital in southern Brazil, between March 2011 and December 2020. This prospective cohort was approved by the Research Ethics Committee. STEMI was defined according to current guidelines⁴. Medications and PCI strategies were based on current guidelines and performed according to the operator's choice.

Clinical data and outcomes

Clinical data were collected during hospital stay and included: baseline clinical characteristics, medical history and procedure characteristics. Echocardiography was performed 24-72 hours after STEMI. The primary outcome was in-hospital mortality. The secondary outcome was long-term mortality. Long-term follow-up was ascertained by clinical visit or telephone contact with patients or their families. Time-to-event was expressed in months.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (SD) or median (interquartile range) based on the presence of symmetrical and asymmetrical distribution,

respectively. The normality of the distribution of each variable was assessed by the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were expressed as relative and absolute frequencies. Differences between groups were compared using Student’s t-test or Mann-Whitney test as appropriate. The chi-square test or Fisher's exact test were used for categorical variables. Univariate predictors of pre-PCI SCA and total mortality (p value < 0.10) were assessed with multivariate Cox proportional hazard models. For the multivariate model, relevant clinical characteristics and risk factors that were univariate predictors (at $p < 0.10$) were considered as factors or covariates. All hypothesis tests had a two-sided significance level of 0.05. The Kaplan–Meier analyses and comparison using the log-rank test were performed using MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). All remaining statistical analyses were conducted using SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

During the study period, 1155 consecutive STEMI patients were admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre and referred for primary PCI. Pre-PCI SCA was present in 113 (9.7%) patients. Figure 1 shows the flow diagram of this study. Mean age was 61.9 ± 12 years; 65.4% of patients were male. Table 1 and 2 summarizes respectively the baseline characteristics and angiographic findings of all patients.

In the univariate Cox analysis (Table 3, left), anterior MI, Killip Class III or IV and temporary pacing were associated with pre-PCI SCA. After adjusting for clinically relevant and statistically significant variables (Table 3, right), anterior MI, Killip Class III or IV and younger age remained independently associated with pre-PCI SCA.

The primary endpoint (in-hospital mortality) occurred in 46.9% of patients with pre-PCI SCA and in 9% of those without SCA ($p < 0.001$). Unadjusted predictors of in-hospital mortality in patients overall were anterior MI, Killip Class III or IV, temporary pacing, chronic kidney disease, diabetes, age, non-smoking and pre-PCI SCA. In multivariate Cox analysis (Table 4, right), anterior MI, Killip Class III or IV, age, temporary pacing, pre-PCI SCA and chronic kidney remained significantly associated with in-hospital mortality. When we only analyzed pre-PCI SCA patients, Killip class III or IV upon admission (table 5) was considered an independent predictor of in-hospital mortality in the multivariate Cox analysis.

After a mean follow up of 14 months the overall mortality rate was higher in the pre-PCI SCA group (52.2% vs 16.5%, $P < 0.001$). During the follow-up period, cumulative event-free for all-cause mortality rates were compared in the pre-PCI SCA

group and the non-SCA group (Figure 2). The pre-PCI SCA group showed a significantly increased mortality (HR 4.43, 95% CI 2.7 – 7.2; $p < 0.0001$). The median overall time-to-event for all-cause mortality was 28.7 months (95% CI 27.8-29.6).

DISCUSSION

In this prospective cohort study evaluating STEMI patients admitted for primary PCI, the presence of pre-PCI SCA was strongly associated with higher in-hospital and long-term mortality. Previous studies have shown an incidence of 5% to 15% of SCA in STEMI patients,^{2,8} but none of these studies included a significant number of Latin American patients. To our knowledge this is the largest study assessing SCA in STEMI patients in this setting.

Clinical characteristics and initial management of STEMI patients are usually different between under-developed and developed countries, as a consequence of the patient's education, system organization, health funding and other factors. Our cohort is no different, with high incidence of pre-PCI SCA and increased in-hospital mortality in patients overall. Nevertheless, our predictors associated with pre-PCI SCA are consistent with previous studies. In the APEX AMI trial, 5,745 patients were admitted with STEMI in seventeen countries in North America, Europe and Oceania, and the occurrence of SCA was associated with a higher Killip class⁹. Furthermore, Karam et al assessed 13,253 STEMI patients in the Paris area and found an independent association of anterior MI with higher risk of SCA. Both anterior MI and higher Killip class are associated with a larger acute ischemic burden, increasing the risk of cardiac collapse and SCA⁸.

In our cohort, the risk of pre-PCI SCA did not increase with the presence of classic risk factors of ischemic heart disease such as gender, family history, diabetes, hypertension and prior MI¹⁰. Moreover, we found an inverse association between age and SCA. Although paradoxical at first sight, these findings may be explained by the

lack of protective collateral circulation seen in the elderly and with subclinical coronary disease, which was described previously⁹. Conversely, Tropa et al found no association with sex or age, but rather with the presence of diabetes, cerebrovascular diseases and multivessel disease in particular.¹¹

Survival rates in patients with pre-PCI SCA are increasing due to improvements in pre-hospital care, although in-hospital mortality remains high but quite variable across studies. Our study included an all-comers cohort of STEMI patients, and found an in-hospital mortality of 46.9% in the SCA group, comparable to the average mortality of studies evaluating pre-PCI SCA. Dumas et al analyzed 714 patients with SCA submitted to PCI and found hospital survival of 40%³. Demirel et al assessed the impact of pre-PCI SCA due to ventricular fibrillation or ventricular tachycardia in 4683 STEMI patients and found an in-hospital survival of 13.8%, but unlike our findings, no correlation in long term prognosis¹³. Approximately 70% of the patients who presented pre-PCI SCA developed cardiogenic shock. It is well known that STEMI patients with cardiogenic shock have an average mortality of at least 50%, therefore one could argue that the in-hospital mortality found in our sample of SCA patients (46.9%) was mostly related to the occurrence of cardiogenic shock after PCI.

In our analysis, chronic kidney disease, anterior myocardial infarction, SCA, age, temporary pacing and Killip Class III or IV were significantly associated with in-hospital mortality. When pre-PCI SCA patients were analyzed separately, Killip class III or IV upon admission was an independent predictor of in-hospital mortality. These findings are also comparable to previous studies evaluating STEMI related SCA patients, as while transitory electrical instability due to myocardial ischemia triggers

SCA, failure of coronary reperfusion, generation of sustained and refractory ventricular arrhythmias, hemodynamic instability, and acute kidney injury contribute to the impact of late SCA with greater risk of mortality during hospitalization.¹⁴ The E-MUST study⁸ found older age, heart failure and large MI as independent predictors of in-hospital mortality in patients with SCA and STEMI. Harhash et al quantitatively estimated the mortality risk using a predictor score based on data from the international cardiac arrest registry (INTCAR). Among the analyzed clinical variables (age >85 years, time to ROSC >30 minutes, initial non-shockable rhythm, unwitnessed arrest, no bystander CPR, pH <7.2, and lactate >7 mmol/L), patients with age >85 years, time to return of spontaneous circulation (ROSC) >30 minutes and initial non-shockable rhythm had a hospital survival rate lower than 10%.¹² Despite being an unusual finding, the independent association we found between temporary pacemaker implantation and mortality may be interpreted as an indirect marker of electric instability; although the causal relationship cannot be established. Recognizing the variables highly associated with mortality may lead to either a more aggressive management of these patients or a reduction in the unlimited efforts to keep a dying patient alive.

Finally, some strengths and limitations are noteworthy. This study has limitations that are inherent to observational studies. Some data were obtained retrospectively, which can result in less reliable information. However, this study represents a registry of consecutive and unselected patients presenting cardiac arrest coming from a tertiary referral hospital in the treatment of acute coronary syndromes, therefore the data shown are highly applicable to daily clinical practice.

CONCLUSION

In a cohort of consecutive patients admitted with STEMI, pre-PCI SCA incidence was similar to previous reports in the literature, as well as the mortality rates associated with this scenario. Among patients with pre-PCI SCA, Killip class III or IV upon admission was independently associated with in-hospital mortality. Understanding characteristics associated with pre-PCI SCA may help to prevent and improve management of STEMI patients.

REFERENCES

1. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; Nov;30(11):2126-8.
2. Takahashi M, Kondo Y, Senoo K, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Incidence and prognosis of cardiopulmonary arrest due to acute myocardial infarction in 85 consecutive patients. *J Cardiol.* 2018; Oct;72(4):343-349.
3. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; Jun 1;3(3):200-7.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen CJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Iakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H Ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timoteo AT, Tatu-Chit,oiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studencan M, Bunc M, de Castro AMG, Petursson P, Jeger R, Murali MS, Yildirim A, Parkhomenko A, Gale CP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018;
5. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JFA, Carli P.

Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997; Jun 5;336(23):1629-33.

6. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, Grillo MT, Morocutti G, Carchietti E, Trillo G, Spedicato L, Bernardi G, Proclemer A. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation.* Volume 84, Issue 9, September 2013, Pages 1250-1254.

7. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans TACM, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijs HJGM, Jessurun GAJ, Oemrawsingh P V., Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2019; April 11, 2019 vol. 380 no. 15

8. Karam N, Bataille S, Marijon E, Tafflet M, Benamer H, Caussin C, Garot P, Juliard JM, Pires V, Boche T, Dupas F, Le Bail G, Lamhaut L, Simon B, Allonneau A, Mapouata M, Loyeau A, Empana JP, Lapostolle F, Spaulding C, Jouven X, Lambert Y. Incidence, mortality, and outcome-predictors of sudden cardiac arrest complicating myocardial infarction prior to hospital admission. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; Volume 12, Issue 1, January 2019

9. Rajendra H. Mehta, MD, MS Aijing Z. Starr, MS Renato D. Lopes, MD, PhD Judith S. Hochman, MD Petr Widimsky, MD, PhD Karen S. Pieper, MS Paul W. Armstrong, MD Christopher B. Granger, MD for the APEX AMI Investigator Incidence of and Outcomes Associated With Ventricular Tachycardia or Fibrillation in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention Interventions Volume 12, Issue 1, January 2019.

10. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circulation Research* Volume 116, Issue 12, 5 June 2015, Pages 1887-1906.

11. Trepá M, Bastos S, Fontes-Oliveira M, Costa R, Dias-Frias A, Luz A, Dias V, Santos M, Torres S: Predictors of In-Hospital Mortality after Recovered Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients with Proven Significant Coronary Artery Disease: A Retrospective Study. *Critical Care medicine* 2020. 2020 Jan; 6(1): 41–51.
12. Harhash AA, May TL, Hsu CH, Agarwal S, Seder DB, Mooney MR, Patel N, McPherson J, McMullan P, Riker R, Soreide E, Hirsch KG, Stammet P, Dupont A, Rubertsson S, Friberg H, Nielsen N, Rab T, Kern KB. Risk Stratification Among Survivors of Cardiac Arrest Considered for Coronary Angiography. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, 2021 31 Jan 2021, 77(4):360-37
13. Demirel F, Saman Rasoul 2, Arif Elvan 1, Jan Paul Ottervanger 1, Jan-Henk E Dambrink 1, A T Marcel Gosselink 1, Jan C A Hoorntje 1, Anand R Ramdat Misier 1, Arnoud W J van 't Hof 1 Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb;4(1):16-23. doi: 10.1177/2048872614547448. Epub 2014 Aug 11
14. David D. McManusa,b, Farhan Aslamd, Parag Goyald, Robert J. Goldbergb, Wei Huangc , and Joel M. Gore. Incidence, prognosis, and factors associated with cardiac arrest in patients hospitalized with acute coronary syndromes (the Global Registry of Acute Coronary Events Registry) Published in final edited form as: *Coron Artery Dis*. 2012 March ; 23(2): 105–112. doi:10.1097/MCA.0b013e32834f1b3c

TABELAS E FIGURAS

Figure 1. Trial Flow Chart

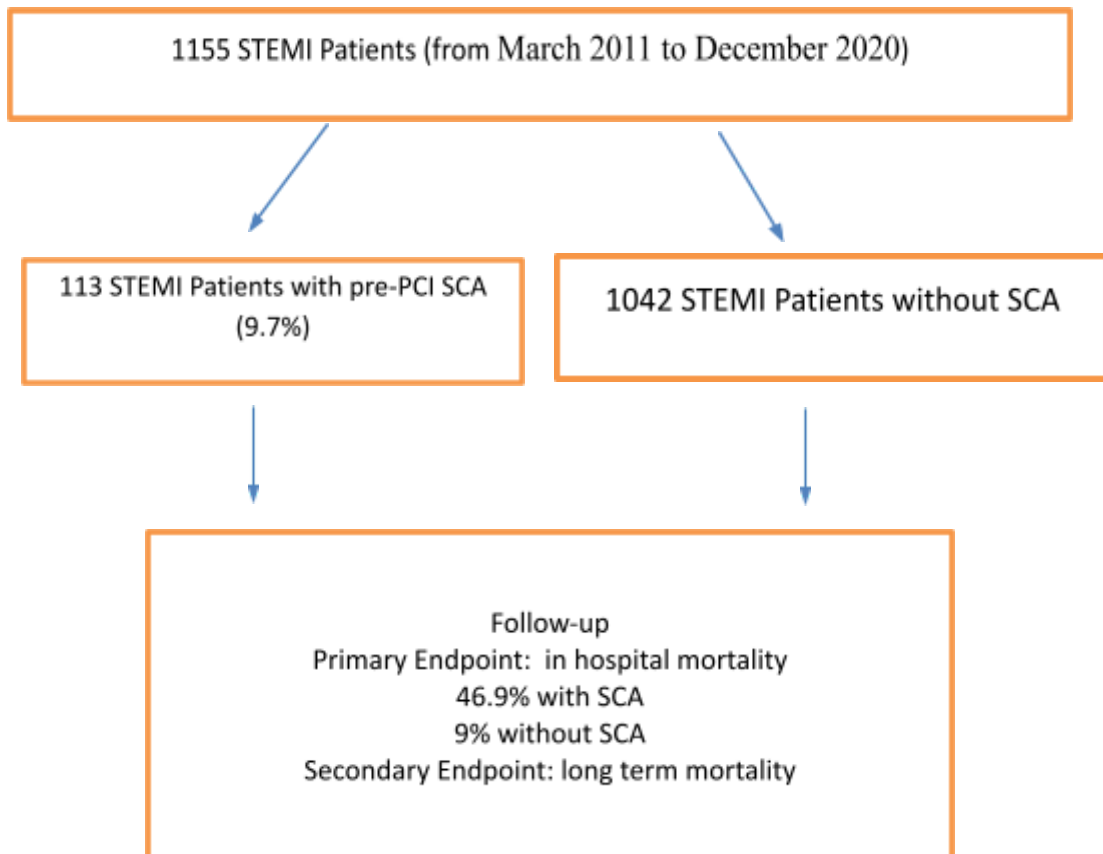


Figure 2 - Time-to-event curves for all-cause mortality. Event rates were calculated with the use of Kaplan–Meier methods and compared with the use of the log-rank test

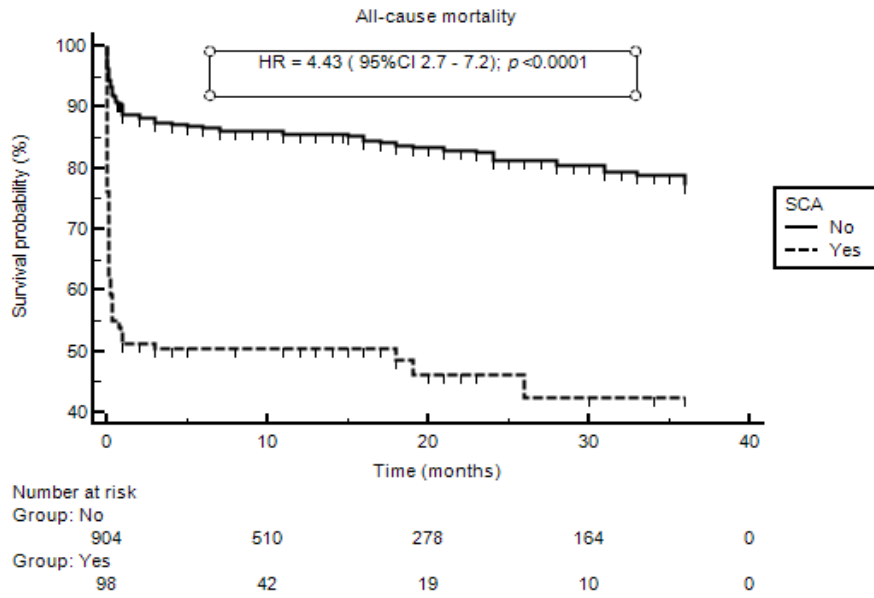


Figure 3 - Visual Final Results



Table 1. Baseline characteristics of study patients

	Overall (n= 1155)	Without SCA (n=1042)	With SCA (n=113)	<i>p</i> -value
Age	61.9 (±12.0)	61.17 (±12.0)	59.3 (±12.0)	0.11
Age >65 years	411 (35.6%)	377 (36.2%)	34 (30.1%)	0.19
Male	755 (65.4%)	680 (65.3%)	75 (66.4%)	0.81
Hypertension	711 (61.6%)	643 (62.1%)	64 (57.1%)	0.30
Diabetes	307 (26.6%)	275 (26.4%)	32 (28.6%)	0.62
Temporary Pacing	87 (7.5%)	67 (6.4%)	20 (17.7%)	<0.0001
Family history	50 (12.5%)	46 (13.1%)	4 (8.0%)	0.30
Smoking	702 (60.8%)	642 (61.6%)	60 (53.1%)	0.078
Killip 3-4 at admission	169 (14.6%)	102 (9.8%)	67 (59.3%)	<0.0001
Pain-to-door, <i>min</i>	240 [123 - 420]	270 [180 - 450]	207 [90 - 360]	<0.0001
Previous ASA use	251 (21.9%)	231 (22.3%)	20 (17.9%)	0.27
Previous Stroke	87 (7.5%)	81 (7.8%)	6 (5.4%)	0.35
Previous HF	30 (2.6%)	25 (2.4%)	5 (4.5%)	0.19
Previous COPD	90 (7.8%)	80 (7.7%)	10 (8.9%)	0.64
Previous CKD	65 (5.6%)	58 (5.6%)	7 (6.3%)	0.76
Peripheral Vascular Disease	46 (4.0%)	42 (4.1%)	4 (3.6%)	0.81

ASA: acetylsalicylic acid; HF: heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease.

Tabela 2 Angiographic findings

	Overall (n= 1155)	Without SCA (n=1042)	With SCA (n=113)	<i>p</i> -value
TIMI pré				
0	780 (68.6%)	698 (68%)	82 (73.9%)	0.65
1	55 (4.8%)	51 (5%)	4 (3.6%)	
2	84 (7.4%)	77 (7.5%)	7 (6.3%)	
3	218 (19.2%)	200 (19.5%)	18 (16.2%)	
TIMI post				
0	53 (4.7%)	43 (4.2%)	10 (9.5%)	0.28
1	29 (2.6%)	27 (2.7%)	2 (1.9%)	
2	86 (7.7%)	78 (7.7%)	8 (7.6%)	
3	949 (84.8%)	864 (85%)	85 (81%)	
Infarct related artery				
LAD	425 (37.6%)	389 (37.9%)	36 (35%)	0.91
RCA	495 (43.8%)	445 (43.3%)	50 (48.5%)	
LCX	112 (9.9%)	104 (10.1%)	8 (7.8%)	
LM	14 (1.2%)	12 (1.2%)	2 (1.9%)	
Graft	10 (0.9%)	9 (0.9%)	1 (1%)	
Number of vessels with stenosis				
Single vessel disease	461 (40.5%)	417 (40.3%)	44 (42.3%)	0.95
Two vessel disease	352 (30.9%)	321 (31%)	31 (29.8%)	
	283 (24.9%)	259 (25%)	24 (23.1%)	

Three vessel disease				
Previous PCI	56 (4.9%)	51 (4.9%)	5 (4.5%)	0.84
No-reflow	80 (7.0%)	71 (6.9%)	9 (8.0%)	0.63
Successful rates	1010(90.1%)	924 (93.9%)	86 (89.6%)	0.101

LAD: left anterior descending coronary artery; LCX: left circumflex artery; LM: left main stenosis; RCA: right coronary artery; Graft: coronary artery bypass graft; PCI: percutaneous coronary intervention;

Table 3: Variables associated SCA in univariate and multivariate analysis

Characteristic	Univariable Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Killip 3-4	8.4 (6.06-11.91)	<0.0001	8.4 (5.7-12.43)	<0.001
Anterior MI	1.51 (1.07-2.13)	0.019	1.47 (1.04-2.09)	0.02
Temporary Pacing	2.63 (1.71-4.05)	<0.0001	1.54 (0.95-2.49)	0.07
Smoking	0.73 (0.51-1.03)	0.07	0.84 (0.60-1.17)	0.30
Age	0.98 (0.97-1.00)	0.11	0.97(0.96-0.98)	<0.001

MI: myocardial infarction;

Table 4: Variables associated in-hospital mortality in univariable and multivariate analysis

Characteristic	Univariable Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Killip 3-4	7.7 (5.85-10.30)	<0.0001	4.24(2.95-6.08)	<0.001
Anterior MI	1.67(1.22-2.28)	0.001	1.64 (1.21-2.18)	0.001
Temporary pacing	3.13(2.24-4.39)	<0.0001	1.77 (1.21-2.57)	0.003
Smoking	0.70(0.52-0.95)	0.02	1.05 (0.78-1.42)	0.70
Age	1.03(1.02-1.05)	<0.0001	1.02 (1.01-1.04)	<0.001
Diabetes	1.51(1.11-2.07)	0.009	1.19(0.88-1.60)	0.25
CKD	3.17(2.20-4.58)	<0.0001	1.52(1.01-2.25)	0.04
Pre-PCI SCA	5.18(3.94-6.83)	<0.001	2.21(1.58-3.08)	<00001

MI: myocardial infarction; CKD: chronic kidney disease; PCI: percutaneous coronary intervention; SCA:

sudden cardiac arrest

Table 5: Only pre-PCI SCA patients multivariate analysis

Characteristic	Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p-value
Angiographic success	0.60 (0.33-1.08)	0.09
Killip 3-4	2.88 (1.39-5.97)	0.004
Anterior MI	1.41 (0.87-2.29)	0.15
CKD	1.04 (0.52-2.06)	0.90
DM	1.18 (0.68-2.04)	0.55
Smoking	1.11(0.66-1.85)	0.67
Temporary pacing	1.42(0.79-2.56)	0.23

MI: myocardial infarction; CKD: chronic kidney disease; DM: Diabetes mellitus;

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**Parada cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio com
supradesnivelamento do segmento ST: incidência, preditores e
desfechos relacionados**

André Luiz Theobald MD, Gustavo Neves de Araujo MD ScD; Guilherme Pinheiro
Machado MD ScD; Rodrigo Vugman Wainstein MD ScD; Julia Fagundes Fracasso MD
Matheus Niches MD; Angelo Chies MD; Sandro Cadaval Gonçalves MD ScD; Marco
Vugman Wainstein MD ScD, Mauricio Pimentel MD ScD

André Luiz Theobald

Departamento de cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 2nd floor, room 2060

andretheobald@hotmail.com

RESUMO: O infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) é causa frequente de parada cardíaca (PCR) e a intervenção coronária percutânea (ICP) precoce está associada ao aumento da sobrevida. Apesar das constantes melhorias no manejo da PCR, a sobrevida continua baixa. Nosso objetivo foi avaliar a mortalidade, incidência e desfechos relacionados em pacientes admitidos com PCR pré-ICP.

MÉTODOS: Este foi um estudo de coorte prospectivo de pacientes admitidos com IAMCSST em um hospital universitário terciário durante o período de 9 anos. Todos os pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia de emergência. Características basais, detalhes do procedimento, estratégias de reperfusão e desfechos foram avaliados. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar.

RESULTADOS: Durante o período do estudo foram incluídos 1.155 pacientes; a média de idade foi de 61,9 anos (± 12), sendo 65,4% do sexo masculino. A PCR pré-ICP esteve presente em 113 (9,7%) pacientes. Infarto do miocárdio (IM) anterior, Killip 3 ou 4 na chegada e idade mais jovem foram independentemente associados com PCR pré-ICP na análise multivariada. A mortalidade intra-hospitalar foi maior no grupo PCR pré-ICP (46,9% vs 9,0%, $P < 0,0001$). Quando analisamos apenas pacientes com PCR pré-ICP, Killip classe III ou IV na admissão foi considerado um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar na análise multivariada de Cox.

CONCLUSÃO: Em uma coorte de pacientes consecutivos admitidos com IAMCSST, a incidência de PCR pré-ICP foi semelhante a relatos anteriores na literatura. Entre os

pacientes com PCR pré-ICP, Killip classe III ou IV na admissão foi independentemente relacionado com mortalidade intra-hospitalar. Compreender as características associadas à PCR pré-ICP pode ajudar a prevenir e melhorar o manejo de pacientes com IAMCSST.

PALAVRAS-CHAVE

infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; parada cardíaca súbita; Intervenção coronária percutânea

INTRODUÇÃO

A parada cardíaca (PCR) é uma manifestação devastadora da cardiopatia isquêmica. A maioria dos pacientes não sobrevive à hospitalização e as taxas de mortalidade variam entre 40-60%.^{1,2} A intervenção coronária percutânea (ICP) primária melhora os resultados e é a estratégia de primeira linha em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).^{3, 4} Apesar dos avanços no atendimento pré-hospitalar e do aprimoramento das técnicas de ICP, a mortalidade na PCR relacionada ao IAMCSST ainda permanece alta.

Embora a causa da PCR seja a cardiopatia isquêmica em até 70% dos pacientes, a etiologia muitas vezes não é clara após o evento índice, em particular, considerando que o ECG pode não ser confiável após o retorno da circulação espontânea.^{5,6} Um ensaio clínico randomizado recente não mostrou benefício da angiografia coronária precoce em pacientes com parada cardíaca fora do hospital e sem elevação do segmento ST no ECG.⁷ No entanto, na presença de supradesnivelamento de ST no ECG pós-PCR, a estratificação invasiva precoce é obrigatória de acordo com as diretrizes de IAMCSST.⁴

Identificar pacientes com IAMCSST com maior risco de desenvolver PCR pode ajudar a reconhecer um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar do encaminhamento precoce para angiografia coronária e terapia intensiva. Nosso objetivo

foi avaliar a incidência de PCR relacionada ao IAMCSST pré-ICP e os desfechos relacionados em pacientes internados em um hospital público terciário no sul do Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo e pacientes

Esta foi uma coorte prospectiva unicêntrica de pacientes admitidos com IAMCSST para ICP primária no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um Hospital Universitário de ensino público terciário no sul do Brasil, entre março de 2011 e dezembro de 2020. Esta coorte prospectiva foi aprovada pelo Comitê de Ética. O IAMCSST foi definido de acordo com as diretrizes atuais.⁴ As medicações e estratégias de ICP foram baseadas em diretrizes atuais e realizadas de acordo com a escolha do operador.

Dados clínicos e resultados

Os dados clínicos foram coletados durante a internação e incluíram: características clínicas basais, histórico médico e características do procedimento. O ecocardiograma foi realizado 24-72 horas após o IAMCSST. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar. O desfecho secundário foi a mortalidade a longo prazo. O seguimento a longo prazo foi verificado por visita clínica ou contato telefônico com os pacientes ou seus familiares. O tempo até o evento foi expresso em meses.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média ou mediana com base na presença de distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas em frequências relativas e absolutas. As diferenças entre os grupos foram comparadas usando o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para as variáveis categóricas. Preditores univariados de PCR pré-ICP e mortalidade total (p valor $< 0,10$) foram avaliados com modelos multivariados de risco proporcional de Cox. Para o modelo multivariado, características clínicas relevantes e fatores de risco que foram preditores univariados (em $p < 0,10$) foram considerados como fatores ou covariáveis. Todos os testes de hipóteses tiveram um nível de significância bilateral de 0,05. As análises de Kaplan—Meier e a comparação usando o teste log-rank foram realizadas usando o MedCalc Statistical Software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Todas as análises estatísticas restantes foram realizadas usando o SPSS Statistics for Windows, Versão 21.0. (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 1.155 pacientes consecutivos com IAMCSST foram admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e encaminhados para ICP primária. A PCR pré-ICP esteve presente em 113 (9,7%) pacientes. A Figura 1 mostra o fluxograma deste estudo. A média de idade foi de 61,9±12 anos; 65,4% dos pacientes eram do sexo masculino. As Tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, as características basais e os achados angiográficos de todos os pacientes.

Na análise de Cox univariada (Tabela 3, esquerda), IM anterior, Killip Classe III ou IV e estimulação temporária foram associados à PCR pré-ICP. Após ajuste para variáveis clinicamente relevantes e estatisticamente significativas (Tabela 3, à direita), IM anterior, Killip Classe III ou IV e idade mais jovem permaneceram independentemente associados à PCR pré-ICP.

O desfecho primário (mortalidade intra-hospitalar) ocorreu em 46,9% dos pacientes com PCR pré-ICP e em 9% daqueles sem PCR ($p < 0,001$). Preditores não ajustados de mortalidade intra-hospitalar em pacientes em geral foram IAM anterior, Killip Classe III ou IV, estimulação temporária, doença renal crônica, diabetes, idade, não ser fumante e PCR pré-ICP. Na análise multivariada de Cox (Tabela 4, à direita), IM anterior, Killip Classe III ou IV, idade, marcapasso temporário, PCR pré-ICP e doença

renal crônica permaneceram significativamente associados à mortalidade hospitalar. Quando analisamos apenas pacientes com PCR pré-ICP, Killip classe III ou IV na admissão (tabela 5) foi considerado um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar na análise multivariada de Cox.

Após um seguimento médio de 14 meses, a taxa de mortalidade geral foi maior no grupo PCR pré-ICP (52,2% vs 16,5%, $P < 0,001$). Durante o período de acompanhamento, as taxas de mortalidade cumulativa livre de eventos para todas as causas foram comparadas no grupo PCR pré-ICP e no grupo não PCR (Figura 2). O grupo PCR pré-ICP apresentou mortalidade significativamente aumentada (HR 4,43, IC 95% 2,7 – 7,2; $p < 0,0001$). A mediana geral do tempo até o evento para mortalidade por todas as causas foi de 28,7 meses (IC 95% 27,8-29,6).

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte prospectivo avaliando pacientes com IAMCSST admitidos para ICP primária, a presença de PCR pré-ICP foi fortemente associada à maior mortalidade hospitalar e em longo prazo. Estudos anteriores mostraram uma incidência de 5% a 15% de PCR em pacientes com IAMCSST,^{2,8} mas nenhum desses estudos incluiu um número significativo de pacientes latino-americanos. Até onde sabemos, este é o maior estudo avaliando PCR em pacientes com IAMCSST neste território.

As características clínicas e o manejo inicial de pacientes com IAMCSST geralmente são diferentes entre países subdesenvolvidos e desenvolvidos, como consequência da educação do paciente, organização do sistema, financiamento da saúde e outros fatores. Nossa coorte não é diferente, com alta incidência de PCR pré-ICP e aumento da mortalidade hospitalar nos pacientes em geral. No entanto, nossos preditores associados à PCR pré-ICP são consistentes com estudos anteriores. No estudo APEX AMI, 5.745 pacientes foram admitidos com IAMCSST em dezessete países da América do Norte, Europa e Oceania, e a ocorrência de PCR foi associada a uma maior classe Killip.⁹ Além disso, Karam et al avaliaram 13.253 pacientes com STEMI na área de Paris e encontraram uma associação independente de IM anterior com maior risco de PCR. Tanto o infarto anterior quanto a classe Killip mais alta estão

associados a uma maior carga isquêmica aguda, aumentando o risco de colapso cardíaco e PCR.⁸

Em nossa coorte, o risco de PCR pré-ICP não aumentou com a presença de fatores de risco clássicos de cardiopatia isquêmica, como sexo, história familiar, diabetes, hipertensão e IAM prévio. Além disso, encontramos associação inversa entre idade e PCR. Embora paradoxal à primeira vista, esses achados podem ser explicados pela ausência de circulação colateral protetora observada em idosos e com doença coronariana subclínica, descrita anteriormente.^{10,9} Por outro lado, Tropa et al não encontraram associação com sexo ou idade, mas sim com a presença de diabetes, doenças cerebrovasculares e doença multiarterial em particular.¹¹

As taxas de sobrevivência em pacientes com PCR pré-ICP estão aumentando devido a melhorias no atendimento pré-hospitalar, embora a mortalidade hospitalar permaneça alta, mas bastante variável entre os estudos. Nosso estudo incluiu uma coorte de pacientes com IAMCSST e encontrou uma mortalidade hospitalar de 46,9% no grupo PCR, comparável à mortalidade média de estudos avaliando PCR pré-ICP. Dumas e cols. analisaram 714 pacientes com PCR submetidos à ICP e encontraram sobrevida hospitalar de 40%³. Demirel e cols. avaliaram o impacto da PCR pré-ICP por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular em 4.683 pacientes com IAMCSST e encontraram sobrevida hospitalar de 13,8%, mas, diferentemente de nossos achados, não houve correlação no prognóstico a longo prazo.¹³ Aproximadamente 70% dos pacientes que apresentaram PCR pré-ICP desenvolveram choque cardiogênico. Sabe-se que os pacientes com IAMCSST com choque cardiogênico apresentam mortalidade média de pelo menos 50%, portanto, pode-se argumentar que a mortalidade intra-hospitalar

encontrada em nossa amostra de pacientes com PCR (46,9%) esteve poderia estar relacionada à ocorrência de choque cardiogênico após PCR.

Em nossa análise, doença renal crônica, infarto do miocárdio anterior, PCR, idade, marcapasso temporário e Killip Classe III ou IV foram significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar. Quando analisados apenas pacientes com PCR pré-ICP, Killip classe III ou IV na admissão foi um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar. Esses achados também são comparáveis a estudos anteriores que avaliaram pacientes com IM com IAMCST, pois, enquanto a instabilidade elétrica transitória por isquemia miocárdica desencadeia PCR, falha de reperfusão coronariana, geração de arritmias ventriculares sustentadas e refratárias, instabilidade hemodinâmica e lesão renal aguda contribuem para o impacto de PCR com maior risco de morte durante a hospitalização¹⁴ O estudo E-MUST⁸ encontrou idade mais avançada, insuficiência cardíaca e a extensão do infarto como preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com PCR e IAMCSST. Harhash e cols. estimaram quantitativamente o risco de mortalidade usando um escore preditor baseado em dados do registro internacional de parada cardíaca (INTCAR). Entre as variáveis clínicas analisadas (idade > 85 anos, tempo para ROSC > 30 minutos, ritmo inicial não chocável, parada não testemunhada, RCP sem testemunha, pH < 7,2 e lactato > 7 mmol/L), pacientes com idade > 85 anos, tempo de retorno da circulação espontânea (RCE) >30 minutos e ritmo inicial não chocável tiveram sobrevida hospitalar inferior a 10%.¹² Apesar de ser um achado incomum, a associação independente que encontramos entre implante de marcapasso temporário e mortalidade pode ser interpretada como marcador indireto de instabilidade elétrica; embora a relação causal não possa ser estabelecida. Reconhecer as variáveis altamente associadas à

mortalidade pode levar a um manejo mais agressivo desses pacientes ou a uma redução nos esforços ilimitados para manter vivo um paciente com poucas chances de sobrevida.

Por fim, alguns pontos fortes e limitações merecem destaque. Este estudo apresenta limitações inerentes aos estudos observacionais. Alguns dados foram obtidos retrospectivamente, o que pode resultar em informações menos confiáveis. No entanto, este estudo representa um registro de pacientes consecutivos e não selecionados com parada cardíaca provenientes de um hospital terciário de referência no tratamento de síndromes coronarianas agudas, portanto, os dados apresentados são altamente aplicáveis à prática clínica diária.

CONCLUSÃO

Em uma coorte de pacientes consecutivos admitidos com IAMCSST, a incidência de PCR pré-ICP foi semelhante a relatos anteriores na literatura, assim como as taxas de mortalidade associadas a esse cenário. Entre os pacientes com PCR pré-ICP, Killip classe III ou IV na admissão foi independentemente associada à mortalidade intra-hospitalar. Compreender as características associadas à PCR pré-ICP pode ajudar a prevenir e melhorar o manejo de pacientes com IAMCSST.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004; Nov;30(11):2126-8.
2. Takahashi M, Kondo Y, Senoo K, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Incidence and prognosis of cardiopulmonary arrest due to acute myocardial infarction in 85 consecutive patients. *J Cardiol.* 2018; Oct;72(4):343-349.
3. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; Jun 1;3(3):200-7.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen CJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Iakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H Ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timoteo AT, Tatu-Chit,oiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studencan M, Bunc M, de Castro AMG, Petursson P, Jeger R, Mourali MS, Yildirim A,

Parkhomenko A, Gale CP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2018;

5. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JFA, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997; Jun 5;336(23):1629-33.

6. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G, Grillo MT, Morocutti G, Carchietti E, Trillo G, Spedicato L, Bernardi G, Proclemer A. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation.* Volume 84, Issue 9, September 2013, Pages 1250-1254.

7. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachoianis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans TACM, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns HJGM, Jessurun GAJ, Oemrawsingh P V., Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2019; April 11, 2019 vol. 380 no. 15

8. Karam N, Bataille S, Marijon E, Tafflet M, Benamer H, Caussin C, Garot P, Juliard JM, Pires V, Boche T, Dupas F, Le Bail G, Lamhaut L, Simon B, Allonneau A, Mapouata M, Loyeau A, Empana JP, Lapostolle F, Spaulding C, Jouven X, Lambert Y. Incidence, mortality, and outcome-predictors of sudden cardiac arrest complicating myocardial infarction prior to hospital admission. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; Volume 12, Issue 1, January 2019

9. Rajendra H. Mehta, MD, MS Aijing Z. Starr, MS Renato D. Lopes, MD, PhD Judith S. Hochman, MD Petr Widimsky, MD, PhD Karen S. Pieper, MS Paul W. Armstrong, MD Christopher B. Granger, MD for the APEX AMI Investigator Incidence of and Outcomes Associated With Ventricular Tachycardia or Fibrillation in Patients Undergoing Primary

Percutaneous Coronary Intervention Interventions Volume 12, Issue 1, January 2019.

10. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circulation Research* Volume 116, Issue 12, 5 June 2015, Pages 1887-1906.

11. Tropa M, Bastos S, Fontes-Oliveira M, Costa R, Dias-Frias A, Luz A, Dias V, Santos M, Torres S: Predictors of In-Hospital Mortality after Recovered Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients with Proven Significant Coronary Artery Disease: A Retrospective Study. *Critical Care medicine* 2020. 2020 Jan; 6(1): 41–51.

12. Harhash AA, May TL, Hsu CH, Agarwal S, Seder DB, Mooney MR, Patel N, McPherson J, McMullan P, Riker R, Soreide E, Hirsch KG, Stammet P, Dupont A, Rubertsson S, Friberg H, Nielsen N, Rab T, Kern KB. Risk Stratification Among Survivors of Cardiac Arrest Considered for Coronary Angiography. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, 2021 31 Jan 2021, 77(4):360-37

13. Demirel F, Saman Rasoul 2, Arif Elvan 1, Jan Paul Ottervanger 1, Jan-Henk E Dambrink 1, A T Marcel Gosselink 1, Jan C A Hoorntje 1, Anand R Ramdat Misier 1, Arnoud W J van 't Hof 1 Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb;4(1):16-23. doi: 10.1177/2048872614547448. Epub 2014 Aug 11

14. David D. McManusa,b, Farhan Aslamd, Parag Goyald, Robert J. Goldbergb, Wei Huangc , and Joel M. Gore. Incidence, prognosis, and factors associated with cardiac arrest in patients hospitalized with acute coronary syndromes (the Global Registry of Acute Coronary Events Registry) Published in final edited form as: *Coron Artery Dis*. 2012 March ; 23(2): 105–112. doi:10.1097/MCA.0b013e32834f1b3