

## Escore Prognóstico para Síndrome Coronariana Aguda em Hospital Terciário Privado

*Prognostic Score for Acute Coronary Syndrome in a Private Tertiary Hospital*

Edson Renato Romano<sup>1,2</sup>, Ieda Maria Liguori<sup>2</sup>, Jorge Alcantara Farran<sup>1</sup>, Rosa Maria Pimentel do Egito<sup>2</sup>, Marcelo Luz Pereira Romano<sup>1</sup>, Vinícius Avellar Werneck<sup>1</sup>, Marco Antonio Oliveira Barbosa<sup>1,2</sup>, Enilton Sergio Tabosa do Egito<sup>1,2</sup>, Alexandre Biasi Cavalcanti<sup>1,3</sup>, Leopoldo Soares Piegas<sup>1,2</sup>

Unidade de Terapia Intensiva - Hospital do Coração<sup>1</sup>; Unidade Coronária - Hospital do Coração<sup>2</sup>; Instituto de Ensino e Pesquisa - Hospital do Coração<sup>3</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Os modelos prognósticos disponíveis para Síndrome Coronariana Aguda (SCA) podem ter limitações de *performance*, por terem sido elaborados há vários anos, ou problemas de aplicabilidade.

**Objetivos:** Elaborar escores para predição de eventos desfavoráveis em 30 dias e 6 meses, em pacientes com SCA, com ou sem Supradesnivelamento de ST (SST), atendida em hospital privado terciário.

**Métodos:** Coorte prospectiva de pacientes consecutivos com SCA admitidos entre agosto/2009 a junho/2012. O desfecho primário composto foi a ocorrência de óbito, infarto ou reinfarto, Acidente Vascular Cerebral (AVC), parada cardiorrespiratória e sangramento maior. As variáveis preditoras foram selecionadas de dados clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos e da terapêutica. O modelo final foi obtido por meio de regressão logística e submetido a validação interna, utilizando-se *bootstrapping*.

**Resultados:** Incluímos 760 pacientes, 132 com SCA com SST e 628 sem SST. A idade média foi  $63,2 \pm 11,7$  anos, sendo 583 homens (76,7%). O modelo final para eventos em 30 dias contém cinco preditores: idade  $\geq 70$  anos, antecedente de neoplasia, Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE)  $< 40\%$ , troponina I  $> 12,4$  ng/mL e trombólise. Na validação interna, o modelo mostrou ter boa *performance* com área sob a curva de 0,71. Os preditores do modelo para 6 meses são: antecedente de neoplasia, FEVE  $< 40\%$ , trombólise, troponina I  $> 14,3$  ng/mL, creatinina  $> 1,2$  mg/dL, antecedente de doença pulmonar obstrutiva crônica e hemoglobina  $< 13,5$  g/dL. Na validação interna, o modelo apresentou boa *performance* com área sob a curva de 0,69.

**Conclusões:** Desenvolvemos escores de fácil utilização e boa *performance* para predição de eventos adversos em 30 dias e 6 meses em pacientes com SCA. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(3):226-236)

**Palavras-chave:** Síndrome coronariana aguda; Prognóstico; Probabilidade; Hospitais privados; Fatores de risco.

### Abstract

**Background:** Available predictive models for acute coronary syndromes (ACS) have limitations as they have been elaborated some years ago or limitations with applicability.

**Objectives:** To develop scores for predicting adverse events in 30 days and 6 months in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation ACS patients admitted to private tertiary hospital.

**Methods:** Prospective cohort of ACS patients admitted between August, 2009 and June, 2012. Our primary composite outcome for both the 30-day and 6-month models was death from any cause, myocardial infarction or re-infarction, cerebrovascular accident (CVA), cardiac arrest and major bleeding. Predicting variables were selected for clinical, laboratory, electrocardiographic and therapeutic data. The final model was obtained with multiple logistic regression and submitted to internal validation with bootstrap analysis.

**Results:** We considered 760 patients for the development sample, of which 132 had ST-segment elevation ACS and 628 non-ST-segment elevation ACS. The mean age was  $63.2 \pm 11.7$  years, and 583 were men (76.7%). The final model to predict 30-day events is comprised by five independent variables: age  $\geq 70$  years, history of cancer, left ventricular ejection fraction (LVEF)  $< 40\%$ , troponin I  $> 12.4$  ng/ml and chemical thrombolysis. In the internal validation, the model showed good discrimination with C-statistic of 0.71. The predictors in the 6-month event final model are: history of cancer, LVEF  $< 40\%$ , chemical thrombolysis, troponin I  $> 14.3$  ng/ml, serum creatinine  $> 1.2$  mg/dl, history of chronic obstructive pulmonary disease and hemoglobin  $< 13.5$  g/dl. In the internal validation, the model had good performance with C-statistic of 0.69.

**Conclusion:** We have developed easy to apply scores for predicting 30-day and 6-month adverse events in patients with ST-elevation and non-ST-elevation ACS. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(3):226-236)

**Keywords:** Acute Coronary syndrome; Prognosis; Probability; Hospitals, Private; Risk factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Edson Renato Romano •

Rua Rio de Janeiro, 347, apto. 401, Higienópolis. CEP 01240-010, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: eromano@cardiol.br, eromano@hcor.com.br

Artigo recebido em 15/04/13; revisado em 20/09/13; aceito em 09/10/13.

DOI: 10.5935/abc.20140012

### Introdução

Como já é do conhecimento em relação à importância epidemiológica das DCV, chama atenção a DAC, que no Brasil é uma das principais causas de óbito, em particular quando se trata de paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA)<sup>1,2</sup>. Apesar do tratamento otimizado com fármacos anti-isquêmicos e antitrombóticos potentes e de toda a tecnologia em favor do diagnóstico e tratamento da SCA, o óbito e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) recorrente têm incidência ainda elevada após a alta hospitalar. Estimam-se taxas que variam de 5% a 10% em um mês de evolução após o evento agudo, com um risco também elevado a longo prazo<sup>3</sup>.

Pacientes com SCA constituem uma população heterogênea, com quadros clínicos diferentes e prognósticos variáveis, tanto em curto quanto em longo prazos, principalmente nos indivíduos acometidos de SCA sem Supradesnivelamento de ST (SST). A probabilidade, então, de ocorrência de complicações desfavoráveis, principalmente óbito e eventos cardiovasculares durante a evolução, fez que se desenvolvessem modelos de predição de risco. Esses modelos se tornaram fundamentais para tomada de decisões em relação a melhor estratégia terapêutica, transferência de casos graves para locais de maior recurso, evitar exames desnecessários e internações prolongadas em casos de baixo risco, com relevância para adequada gestão de leitos hospitalares<sup>4,6</sup>.

Há diversos modelos prognósticos para pacientes com SCA que, no entanto, podem ter limitações de calibração ou discriminação em razão de terem sido elaborados há vários anos<sup>7-10</sup> ou populações selecionadas de ensaios clínicos<sup>7-9</sup>. Há um modelo desenvolvido para a população brasileira, que, no entanto, envolveu apenas pacientes com SCA sem SST e atendidos em hospital público<sup>11</sup>. O objetivo deste estudo foi elaborar escores para predição de eventos desfavoráveis em 30 dias e 6 meses, em população não selecionada de pacientes com SCA com ou sem SST atendidos em hospital privado terciário.

### Métodos

#### Delineamento

Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes admitidos na Unidade Coronária do Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP, entre 1º de agosto de 2009 e 20 de junho de 2012. O HCor é um hospital terciário, filantrópico, que recebe pacientes privados e de convênios de saúde. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração, São Paulo, SP (HCor), e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### Pacientes

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com SCA, com ou sem SST, com idade superior a 18 anos, de ambos os gêneros, internados na Unidade Coronária do HCor no período supracitado. Foram excluídos pacientes que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e aqueles com dificuldade grave de cognição, que poderiam limitar o seguimento do estudo.

Foram utilizados como biomarcadores de necrose miocárdica a mensuração da massa de creatinínofosfoquinase fração MB (CK-MB) e troponina I. Para os critérios de diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), reinfarto clínico ou após Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio adotamos os critérios da “Universal Definition of Myocardial Infarction” de 2007<sup>12</sup>. Para o diagnóstico de angina instável, o quadro clínico anginoso teve como base a classificação de Braunwald<sup>13</sup>.

#### Variáveis preditoras

As variáveis preditoras foram selecionadas a partir de dados clínicos, laboratoriais, do eletrocardiograma e ecocardiograma obtidos nas primeiras 48 horas, além da terapêutica utilizada nas primeiras 12 horas de admissão. Entre as variáveis clínicas, consideramos: idade; gênero; história de angina, IAM, ICP, cirurgia de revascularização do miocárdio, AVC, diabetes melito, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, sedentarismo, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial coronariana com estenose  $\geq 50\%$ , doença arterial periférica, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, neoplasia, arritmia cardíaca e história familiar de doença arterial coronária; medicações de uso prévio à internação (aspirina, betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio, bloqueador do receptor da angiotensina II, clopidogrel, ticlopidina, estatinas, inibidores da enzima de conversão a angiotensina II, digitalico, nitrato, diurético, hipoglicemiante oral e anticoagulante oral); dados clínicos iniciais (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, dispneia, síncope, classe Killip).

Entre as variáveis laboratoriais consideramos os piores valores observados nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar. As seguintes variáveis laboratoriais foram avaliadas como preditores: leucograma, hemoglobina, hematócrito, glicemia, creatinina, clearance de creatinina, colesterol total e frações, Proteína C-Reativa (PCR) ultrasensível, triglicérides e troponina.

Os dados do eletrocardiograma que foram analisados como potenciais preditores foram elevação do segmento ST  $\geq 1$  mm, infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 0,5$  mm ou o desfecho combinado caracterizado pela presença de uma das alterações acima. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi mensurada pelo método de Simpson nas primeiras 48 horas de admissão por ecocardiogramatranstorácico. Entre as intervenções terapêuticas, consideramos a utilização de trombólise química como potencial preditor nos modelos.

#### Desfecho clínico e seguimento

Definimos como desfecho primário composto a ocorrência de morte por qualquer causa, IAM ou reinfarto não fatais, Acidente Vascular Cerebral (AVC) não fatal, sangramento maior ou parada cardiorrespiratória revertida no período de 30 dias ou 6 meses, de acordo com o modelo estudado. Sangramento maior foi definido como perda de sangue com queda da Hb  $> 3,0$  g/dL ou qualquer queda de Hb  $> 4,0$  g/dL; sangramento intracraniano, intraocular ou retroperitoneal; transfusão de duas ou mais unidades de concentrado globular<sup>14</sup>. O seguimento de 30 dias e 6 meses foi realizado por meio de ligações telefônicas para o paciente ou familiares.

## Análise estatística

Variáveis contínuas de distribuição assimétrica e normal foram descritas com mediana (intervalo interquartil) e média  $\pm$  desvio padrão respectivamente. Normalidade foi avaliada com a inspeção visual de histogramas. Variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e relativas. Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 considerados estatisticamente significantes. O *software* SAS versão 9.3 foi utilizado na análise estatística de dados.

Análise multivariada via regressão logística binária múltipla foi utilizada para identificar covariáveis associadas com a ocorrência do desfecho binário. Inicialmente, análises de regressão logística binária univariada foram conduzidas para testar a associação entre cada covariável e a variável resposta binária. Nessas análises, quando se observou o fenômeno de "separação" dos dados<sup>15</sup>, valores de p e respectivos IC95% foram estimados a partir da aplicação do método de máxima verossimilhança penalizada<sup>16</sup>. Em seguida, covariáveis que apresentaram valor-p < 0,10 nas análises de regressão univariada foram consideradas em análise de regressão logística múltipla, utilizando método (convencional) de máxima verossimilhança e seleção de variáveis segundo técnica de eliminação "backward". Valor-p < 0,10 foi utilizado como critério de retenção de variáveis no modelo final<sup>17</sup>. A suposição de linearidade na escala logit (*log-odds*) entre cada covariável quantitativa e a variável resposta binária em análise de regressão logística binária foi avaliada com a construção de "Smoothed Scatter Plots"<sup>17</sup>. Quando a suposição não foi satisfeita, covariáveis contínuas foram dicotomizadas para utilização em regressão logística, utilizando-se ponto de corte obtidos da literatura ou a partir de análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), determinando-se ponto de corte que maximiza sensibilidade mais especificidade menos um (índice de Youden)<sup>18,19</sup>. A presença de multicolinearidade foi avaliada nas covariáveis que apresentaram valor-p < 0,10 nas análises de regressão univariada via estimação de fatores de inflação de variância ("*variance inflation factor*" (VIF)). Valores de VIF > 2.5 serviram como indicadores de considerável multicolinearidade<sup>20</sup>.

A *performance* global, calibração e a habilidade discriminatória do modelo final de regressão logística múltipla foram avaliadas com a estatística Brier score, o teste de Hosmer-Lemeshow e a área sob a curva ROC (AROC) respectivamente. O Brier score para um modelo pode variar de 0 (modelo perfeito) a 0.25 (modelo não informativo)<sup>21</sup>. Valor-p > 0,05 para o teste de Hosmer-Lemeshow indica que modelo estaria calibrado, ou seja, as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência do evento nos dados. Como regra geral, foi considerada a seguinte interpretação para a AROC: AROC = 0,5: discriminação ausente; 0,5  $\leq$  AROC < 0,7: discriminação de pequena relevância; 0,7  $\leq$  AROC < 0,8: discriminação aceitável; 0,8  $\leq$  AROC < 0,9: discriminação excelente; AROC  $\geq$  0,9: discriminação quase perfeita<sup>17</sup>.

Validação interna do modelo de regressão logística múltipla foi efetuada via técnica *bootstrap* baseado em 200 replicações<sup>21-23</sup>. Esse método tem demonstrado desempenho superior a outras técnicas de validação interna<sup>21</sup>. A *performance*

do modelo de validação interna foi avaliada com estatística Brier score e área sobre a curva ROC.

Em seguida, um escore de risco ponderado foi construído, utilizando-se os coeficientes do modelo de regressão logística múltipla. Esses coeficientes foram transformados em escores multiplicando-os por 10 e arredondando-os para o número inteiro mais próximo que foram sendo adicionados de modo a se obter um escore total agregado<sup>24</sup>.

Grupos de risco foram definidos a partir da distribuição de frequência do escore, e a proporção de eventos foi comparada entre os grupos segundo teste de tendência linear de Cochran-Armitage<sup>25</sup>.

## Resultados

### Características Basais

A amostra do estudo foi de 760 pacientes, sendo 278 (36,5%) portadores de IAM sem SST, 350 (46,0%) de angina instável, e 132 (17,3%) de IAM com SST. A idade média foi de 63,2  $\pm$  11,7 anos, com predomínio do sexo masculino (76,7%). Demais características basais são descritas na tabela 1.

### Desfechos

O desfecho combinado óbito, IAM ou reinfarcto não fatal, AVC não fatal, sangramento maior ou parada cardiorrespiratória revertida ocorreu em 52 pacientes em 30 dias de seguimento, e em 79 pacientes em 6 meses de seguimento. A incidência de cada componente do desfecho é apresentada na tabela 2.

### Escore 30 dias

Os resultados das regressões logísticas univariadas são apresentados na tabela 3. As variáveis associadas com o desfecho primário em 30 dias com p < 0,10 foram: idade  $\geq$  70 anos, antecedente de neoplasia, uso prévio de diuréticos, uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, classe Killip 2 ou mais, leucócitos > 11.200/mm<sup>3</sup>, hematócrito < 41,9%, hemoglobina < 14 g/dL, creatinina > 1,2 mg/dL, PCR ultrasensível > 11 mg/dL, troponina > 12,4 ng/mL, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% e uso de trombólise química.

A tabela 4 demonstra o modelo final de regressão logística múltipla para seguimento de 30 dias, onde estão expressos os resultados dessa análise, associado ao sistema de pontuação. As variáveis que compõem o modelo final são: idade  $\geq$  70 anos, troponina > 12,4 ng/dL, antecedente de neoplasia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% e trombólise química.

Na amostra de desenvolvimento, a *performance* global do modelo final foi adequada (Brier score = 0,06). Observou-se um nível aceitável de habilidade discriminatória desse modelo, ou seja, da capacidade do modelo discriminar observações entre evento e não evento, com área sob a curva ROC de 0,71 (intervalo de 95% confiança [IC95%]: 0,63 a 0,79). A calibração do modelo se mostrou adequada (Hosmer-Lemeshow com p = 0,72), ou seja, as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência do evento nos dados.

**Tabela 1 – Características basais da amostra do estudo (n = 760)**

Alterações do eletrocardiograma - n (%)	
Infradesnivelamento do segmento ST $\geq$ 0,5 mm	94 (12,8)
Supradesnivelamento do segmento ST $\geq$ 1mm em outras derivações	115 (15,6)
Qualquer desvio do segmento ST	209 (28,4)
Exames laboratoriais	
Leucócitos totais (mm <sup>3</sup> ) – média $\pm$ dp	8.974 $\pm$ 4.554
Plaquetas (mm <sup>3</sup> ) – média $\pm$ dp	217.407 $\pm$ 78.076
Hematócitos (%) – média $\pm$ dp	41,8 $\pm$ 5,4
Hemoglobina (g/dL) – média $\pm$ dp	14,1 $\pm$ 2,2
Glicemia (mg/dL) – média $\pm$ dp	118 $\pm$ 42,8
Potássio (mEq/L) – média $\pm$ dp	4,3 $\pm$ 1,9
Creatinina (mg/dL) – média $\pm$ dp	1,1 $\pm$ 0,9
Clearance de creatinina (mL/m) – média $\pm$ dp	91,0 $\pm$ 39,5
Colesterol total (mg/dL) – média $\pm$ dp	166,9 $\pm$ 44,7
LDL colesterol (mg/dL) – média $\pm$ dp	98,1 $\pm$ 39,9
HDL colesterol (mg/dL) – média $\pm$ dp	38,1 $\pm$ 10,9
PCRus (mg/dL) – mediana (intervalo interquartil)	6,6 (2,5 – 21,6)
Ácido úrico (mEq/L) – média $\pm$ dp	5,7 $\pm$ 2,0
Triglicérides (mg/dL) – média $\pm$ dp	175,1 $\pm$ 152,2
Troponina (ng/mL) - mediana (intervalo interquartil)	1,7 (0,19 – 16,2)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% - n (%)	49 (6,5)
Trombólise química – n (%)	16 (2,1)

IAM: Infarto agudo do miocárdio; SST: Supradesnivelamento do segmento ST; DAC: Doença arterial coronária; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL: Lipoproteína de alta densidade; PCRus: Proteína C-reativa ultrasensível.

**Tabela 2 – Incidência das variáveis que compõem o desfecho primário**

Eventos	30 dias n (%)	6 meses n (%)
Desfecho combinado	52 (6,8)	79 (10,4)
Óbito por qualquer causa	7 (0,9)	25 (3,2)
IAM ou reinfarto não fatal	08 (1,1)	16 (2,1)
Acidente vascular cerebral não fatal	08 (1,1)	12 (1,5)
Sangramento maior	22 (2,9)	22 (2,9)
Parada cardiopulmonar revertida	10 (1,3)	10 (1,3)

IAM: Infarto agudo do miocárdio.

Na amostra de validação interna, observou-se boa performance (Brier score = 0,06), similar a performance no modelo de desenvolvimento. Também verificamos boa capacidade discriminatória (área sob a curva ROC = 0,71).

Realizamos classificação dos pacientes em grupos de baixo, intermediário e alto risco conforme valor do escore de 30 dias de 0, 8 ou maior do que 8, respectivamente. Do total de pacientes, 352 (46,3%) foram de baixo risco, 262 (34,5%) de risco intermediário e 146 (19,2%) de alto risco. A probabilidade

do desfecho primário observada em 30 dias foi de 2,8%, 6,5% e 17,1% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente (p < 0,0001).

#### Escore 6 meses

As variáveis associadas com o desfecho primário em 6 meses na análise univariada são apresentadas na tabela 5. As variáveis associadas com o desfecho primário em 6 meses com p < 0,10 foram: idade > 65 anos; antecedentes de

**Tabela 3 – Resultados dos modelos de regressão logística univariada para predição do desfecho combinado em 30 dias**

Variável	Eventos em 30 dias n. eventos/n. total no grupo (%)	Modelo univariado	
		Odds ratio (IC 95%)	Valor p
Idade >70	25/240 (10,4)	2,12 (1,20 a 3,74)	0,009
Gênero feminino	12/177 (6,8)	0,99 (0,51 a 1,93)	0,97
<b>Antecedentes</b>			
HAS	39/571 (6,8)	0,99 (0,52 a 1,90)	0,98
Dislipidemia	32/488 (6,6)	0,88 (0,50 a 1,58)	0,68
Sedentarismo	35/449 (7,8)	1,46 (0,80 a 2,66)	0,21
História familiar de DAC	28/396 (7,1)	1,08 (0,61 a 1,90)	0,79
Diabetes melito	12/228 (5,3)	0,68 (0,35 a 1,33)	0,26
Tabagismo	14/169 (8,3)	1,32 (0,70 a 2,49)	0,40
IAM prévio	16/167 (9,6)	1,63 (0,88 a 3,03)	0,11
CRM prévia	13/170 (7,6)	1,17 (0,61 a 2,25)	0,64
ICP prévia	13/201 (6,5)	0,92 (0,48 a 1,77)	0,81
IRC prévia	6/58 (10,3)	1,65 (0,67 a 4,03)	0,28
Neoplasia	8/42 (19,0)	3,60 (1,57 a 8,25)	0,002
AVC prévio	1/18 (5,6)	0,80 (0,10 a 6,11)	0,83
ICC	2/17 (11,8)	1,85 (0,41 a 8,31)	0,42
DAP	1/15 (6,7)	0,97 (0,12 a 7,54)	0,97
DPOC	5/40 (12,5)	2,04 (0,76 a 5,46)	0,15
DAC com estenose ≥ 50%	0/32 (0,0)	0,20 (0,00 a 1,43)	0,26
Arritmia	2/47 (4,3)	0,59 (0,14 a 2,50)	0,47
<b>Medicamentos prévios</b>			
Estatina	26/399 (6,5)	0,89 (0,51 a 1,57)	0,70
AAS	26/365 (7,1)	1,08 (0,62 a 1,91)	0,76
Betabloqueador	20/295 (6,8)	0,98 (0,55 a 1,75)	0,95
BRA	18/265 (6,8)	0,98 (0,55 a 1,78)	0,96
Hipoglicemiante oral	11/185 (5,9)	0,82 (0,41 a 1,63)	0,57
Diuréticos	16/164 (9,8)	1,68 (0,90 a 3,11)	0,09
Nitrato	11/118 (9,3)	1,50 (0,75 a 3,02)	0,24
BCCa	9/118 (7,6)	1,15 (0,54 a 2,42)	0,71
IECA	13/117 (11,1)	1,93 (0,99 a 3,75)	0,05
Clopidogrel	7/107 (6,5)	0,94 (0,41 a 2,15)	0,89
Anticoagulante	1/17 (5,9)	0,84 (0,11 a 6,52)	0,87
Insulina	3/34 (8,8)	1,33 (0,39 a 4,53)	0,64
<b>Dados clínicos iniciais</b>			
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg	0/7 (0)	0,89 (0,00 a 7,48)	0,94
Frequência cardíaca ≥ 100 bpm	6/66 (9,1)	1,40 (0,57 a 3,43)	0,45
Dispneia	5/59 (8,5)	1,28 (0,49 a 3,37)	0,60
Classe Killip ≥ 2	7/35 (17,9)	3,28 (1,37 a 7,85)	0,007
<b>Eletrocardiograma</b>			
Infra ST ≥ 0,5 mm	9/94 (9,6)	1,47 (0,69 a 3,12)	0,31
Supra ST ≥ 1 mm	8/115 (7,0)	0,97 (0,44 a 2,13)	0,95
Qualquer desvio ST	17/209 (8,1)	1,24 (0,68 a 2,27)	0,48

## Continuação

Variáveis laboratoriais			
Leucócitos > 11.200/mm <sup>3</sup>	17/131 (13,0)	2,51 (1,26 a 4,64)	0,003
Glicemia ≥ 100 mg/dL	34/456 (7,5)	1,30 (0,71 a 2,38)	0,38
Hematócrito < 41,9%	30/348 (8,6)	1,66 (0,94 a 2,94)	0,07
Hemoglobina < 14,5 g/dL	36/419 (8,6)	1,89 (1,03 a 3,48)	0,03
Creatinina > 1,2 mg/dL	17/141 (12,1)	2,28 (1,24 a 4,20)	0,008
Clearance de creatinina ≤ 30 mL/min	3/23 (13,0)	2,10 (0,60 a 7,32)	0,24
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	8/123 (6,5)	1,03 (0,46 a 2,29)	0,93
LDL colesterol > 100 mg/dL	18/252 (7,1)	1,23 (0,65 a 2,31)	0,51
HDL colesterol < 40 mg/dL	26/418 (6,2)	0,94 (0,49 a 1,79)	0,85
PCRus > 11 mg/dL	27/254 (10,6)	2,47 (1,33 a 4,60)	0,04
Triglicérides > 150 mg/dL	20/314 (6,4)	1,01 (0,54 a 1,89)	0,97
Troponina I > 12,4 ng/mL	25/209 (12,0)	2,66 (1,49 a 4,72)	0,0008
FEVE < 40%	11/49 (22,4)	4,70 (2,24 a 9,87)	< 0,001
Trombólise química	5/16 (31,3)	6,74 (2,25 a 20,20)	< 0,001

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; IAM: Infarto agudo do miocárdio; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: Intervenção coronariana percutânea; IRC: Insuficiência renal crônica; AVC: Acidente vascular cerebral; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DAP: Doença arterial periférica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; AAS: Ácido acetilsalicílico; BRA: Bloqueador dos receptores de angiotensina II; IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BCC: Bloqueador de canais de cálcio; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Tabela 4 – Resultados da análise de regressão logística multivariada associada ao sistema de pontuação (escore) para o modelo final no seguimento de 30 dias**

Variável	Coef. de regressão	OR IC95%	Valor-p	Escore
Idade ≥ 70	0,7653	2,15 (1,16 a 3,99)	0,02	8
Troponina I > 12,4 ng/mL	0,7875	2,20 (1,19 a 4,05)	0,01	8
Neoplasia	1,0327	2,81 (1,17 a 6,75)	0,02	10
FEVE < 40%	1,0817	2,95 (1,33 a 6,52)	0,008	11
Trombólise química	1,7752	5,90 (1,76 a 19,83)	0,004	18

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

insuficiência renal crônica, neoplasia, doença pulmonar obstrutiva crônica; uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina II; frequência cardíaca ≥ 100 bpm, classe Killip ≥ 2; leucócitos > 9.750/mm<sup>3</sup>, hemoglobina < 14,5 g/dL, creatinina > 1,2 mg/dL, clearance de creatinina < 30 mL/min, troponina I > 14,3 ng/mL; fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%; trombólise química.

O modelo multivariado final é composto dos seguintes preditores: troponina I > 14,3 ng/mL; doença pulmonar obstrutiva crônica; neoplasia; fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%; creatinina > 1,2 mg/dL; hemoglobina < 13,5 g/dL; trombólise química (tabela 6).

Observamos *performance* global adequada na amostra de desenvolvimento (Brier score = 0,09). Também verificamos razoável capacidade de discriminação (área sob a curva ROC = 0,69 (IC 95%: 0,62 a 0,76)) e calibração adequada (Hosmer-Lemeshow com p = 0,38).

Na amostra de validação interna, observamos boa *performance* (Brier score = 0,08) e razoável capacidade de discriminação (área sob a curva ROC = 0,69).

Classificamos pacientes com escore de 0 como baixo risco, entre 5 e 7 como risco intermediário e 8 ou mais como alto risco. Do total de pacientes, 316 (46,3%) foram de baixo risco, 262 (34,5%) de risco intermediário e 146 (19,2%) de alto risco. A probabilidade do desfecho primário observada em 6 meses foi de 6,0%, 7,3% e 19,6% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente (p < 0,0001).

## Discussão

### Principais resultados

Neste estudo envolvendo pacientes com SCA, recrutados consecutivamente em um hospital terciário privado, elaboramos escores para predição de eventos adversos em 30 dias e 6 meses

**Tabela 5 – Resultados dos modelos de regressão logística univariados para predição do desfecho combinado em 6 meses**

Variável	Eventos em 6 meses n. eventos/n. total no grupo (%)	Modelo univariado	
		Odds ratio (IC 95%)	Valor p
Idade > 65	45/38 (13,3)	1,75 (1,09 a 2,80)	0,02
Gênero feminino	18/177 (10,2)	0,97 (0,55 a 1,68)	0,91
<b>Antecedentes</b>			
HAS	62/571 (10,9)	1,23 (0,70 a 2,16)	0,46
Dislipidemia	52/488 (10,7)	1,08 (0,66 a 1,76)	0,75
Sedentarismo	49/449 (10,9)	1,14 (0,71 a 1,85)	0,57
História familiar de DAC	42/396 (10,6)	1,49 (0,65 a 1,67)	0,84
Diabete Melito	20/228 (8,2)	0,77 (0,45 a 1,31)	0,33
Tabagismo	23/169 (3,6)	1,50 (0,89 a 2,52)	0,12
IAM prévio	20/167 (12,0)	1,22 (0,71 a 2,11)	0,44
CRM prévia	19/170 (11,2)	1,11 (0,64 a 1,92)	0,70
ICP prévia	22/201 (10,8)	1,08 (0,64 a 1,82)	0,76
IRC prévia	10/58 (17,2)	1,91 (0,92 a 3,94)	0,08
Neoplasia	12/42 (28,6)	3,88 (1,90 a 7,94)	< 0,001
AVC prévio	3/18 (16,7)	1,75 (0,49 a 6,19)	0,38
ICC	2/17 (11,8)	1,15 (0,25 a 5,13)	0,85
DAP	1/15 (6,7)	0,61 (0,07 a 4,70)	0,63
DPOC	10/40 (25)	3,14 (1,47 a 6,71)	0,003
DAC com estenose ≥ 50%	0/32 (0,0)	0,13 (0,01 a 0,90)	0,15
Arritmia	2/47 (4,3)	0,36 (0,08 a 1,54)	0,17
<b>Medicamentos prévios</b>			
Estatina	40/399 (10,0)	0,95 (0,57 a 1,46)	0,72
AAS	36/365 (9,9)	0,89 (0,56 a 1,43)	0,64
Betabloqueador	33/295 (11,2)	1,14 (0,71 a 1,84)	0,56
BRA	29/265 (10,9)	1,09 (0,67 a 1,77)	0,71
Hipoglicemiante oral	18/185 (9,7)	0,90 (0,52 a 1,58)	0,73
Diuréticos	22/164 (13,4)	1,46 (0,86 a 2,47)	0,15
Nitrato	14/118 (11,9)	1,19 (0,64 a 2,20)	0,56
BCCa	12/118 (10,2)	0,97 (0,50 a 1,85)	0,93
IECA	18/117 (15,4)	1,73 (0,98 a 3,05)	0,06
Clopidogrel	9/107 (8,4)	0,76 (0,37 a 1,58)	0,46
Anticoagulante	2/17 (11,8)	1,15 (0,25 a 5,13)	0,85
Insulina	4/34 (11,8)	1,15 (0,39 a 3,37)	0,78
<b>Dados clínicos iniciais</b>			
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg	2/7 (28,6)	3,51 (0,67 a 18,4)	0,13
Frequência cardíaca ≥ 100 bpm	12/66 (18,2)	2,08 (1,06 a 4,08)	0,03
Dispneia	9/59 (15,3)	1,62 (0,76 a 3,44)	0,20
Classe Killip ≥ 2	10/39 (25,6)	3,26 (1,52 a 6,97)	0,002
<b>Eletrocardiograma</b>			
Infra ST ≥ 0,5 mm	12/94 (12,8)	1,25 (0,65 a 2,41)	0,49
Supra ST ≥ 1 mm	14/115 (12,2)	1,18 (0,64 a 2,19)	0,59
Qualquer desvio ST	26/209 (12,4)	1,26 (0,77 a 2,08)	0,35

Continuação

Variáveis laboratoriais			
Leucócitos > 9,750/mm <sup>3</sup>	32/226 (14,2)	1,69 (1,05 a 2,73)	0,03
Glicemia ≥ 100 mg/dL	53/454 (11,7)	1,42 (0,86 a 2,35)	0,16
Hematócrito < 39,0%	27/182 (14,8)	1,50 (0,88 a 2,51)	0,11
Hemoglobina < 14,5 g/dL	38/235 (16,2)	2,26 (1,41 a 3,63)	< 0,001
Creatinina > 1,2 mg/dL	25/142 (17,6)	2,22 (1,33 a 3,72)	0,002
Clearance de creatinina ≤ 30 mL/min	5/23 (21,7)	2,48 (0,89 a 6,88)	0,08
Colesterol total ≥ 200 mg/dL	13/123 (10,6)	1,10 (0,58 a 2,10)	0,75
LDL colesterol > 100 mg/dL	26/252 (10,6)	1,08 (0,64 a 1,83)	0,75
HDL colesterol < 40 mg/dL	42/420 (10,0)	1,06 (0,62 a 1,82)	0,81
Triglicérides > 150 mg/dL	29/314 (9,2)	0,88 (0,52 a 1,48)	0,64
Troponina > 14,3 ng/mL	32/197 (16,2)	2,10 (1,36 a 3,61)	0,001
FEVE < 40%	13/49 (26,5)	3,51 (1,62 a 7,17)	< 0,001
Trombólise química	6/16 (37,5)	5,51 (1,94 a 15,61)	0,001

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DAC: Doença arterial coronariana; IAM: Infarto agudo do miocárdio CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: Intervenção coronariana percutânea; IRC: Insuficiência renal crônica; AVC: Acidente vascular cerebral; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DAP: Doença arterial periférica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; AAS: Ácido acetilsalicílico; BRA: Bloqueador dos receptores de angiotensina II; IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BCC: Bloqueador de canais de cálcio; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 6 – Resultados da análise de regressão logística multivariada associada ao sistema de pontuação (escore) para o modelo final no seguimento de 6 meses

Variável	Coef. de regressão	OR IC95%	Valor-p	Escore
Troponina I > 14,3 ng/mL	0,47	1,62 (0,95 a 2,73)	0,07	5
DPOC	0,89	2,44 (1,10 a 5,44)	0,03	9
Neoplasia	1,00	2,73 (1,27 a 5,85)	0,01	10
FEVE < 40%	0,90	2,46 (1,18 a 5,12)	0,01	9
Creatinina > 1,2 mg/dL	0,50	1,65 (0,95 a 2,85)	0,07	5
Hemoglobina < 13,5 g/dL	0,69	2,00 (1,21 a 3,32)	0,007	7
Trombólise química	1,52	4,59 (1,47 a 14,34)	0,008	15

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

(Escore HCor). O escore de 30 dias é composto das variáveis preditorasidade ≥ 70 anos, troponina I > 12,4 ng/mL, antecedente de neoplasia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% e trombólise química. As variáveis preditoras do escore de 6 meses são troponina I > 14,3 ng/mL, antecedente de DPOC, antecedente de neoplasia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%, creatinina > 1,2 mg/dL, hemoglobina < 13,5 g/dL e trombólise química. Os modelos finais, tanto para predição de eventos em 30 dias como para 6 meses, apresentaram boa performance global, boa capacidade de discriminação e adequada calibração. A performance global e a discriminação mantiveram-se boas nas amostras de validação.

Significado dos resultados

Em comparação a modelos prognósticos anteriores<sup>7-11</sup>, identificamos variáveis comuns a vários deles, como idade elevada, troponina I elevada, e, no modelo de 6 meses,

creatinina elevada. Por outro lado, em nosso modelo de 30 dias, identificamos preditores independentes que não aparecem nos modelos prévios, como antecedentes de neoplasia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% e uso de trombólise química. No modelo de 6 meses, as variáveis antecedente de DPOC, antecedente de neoplasia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%, hemoglobina < 13,5 g/dL e trombólise química também não fazem parte de outros modelos.

Acreditamos que antecedentes de neoplasia foram identificados como preditores independentes de eventos adversos por várias razões: 1) o tratamento das doenças oncológicas tem resultado em aumento da sobrevivência permitindo que complicações como SCA se apresentem como descompensações agudas<sup>26</sup>; 2) o câncer induz a estado pró-trombótico que pode aumentar o risco de SCA<sup>26,27</sup>; 3) diversos quimioterápicos e a radioterapia



são cardiotoxicos, com manifestações como miocardite, pericardite, SCA e arritmias<sup>28,29</sup>; 4) o câncer é associado a maior incidência de plaquetopenia, predispondo a sangramentos, afetando o componente sangramento maior do desfecho primário combinado<sup>30</sup>; 5) finalmente, a mortalidade em 30 dias e 6 meses dos pacientes com câncer que apresentam SCA pode ser afetada pela SCA, mas também pelo próprio curso da neoplasia.

Nosso estudo apontou fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% como preditor independente para os modelos de 30 e 60 dias. Em outros modelos prognósticos não foi considerada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, provavelmente por não disponibilidade da variável nas primeiras horas para a maioria dos pacientes<sup>7-11</sup>. No entanto, em nossa rotina, todos os pacientes fazem ecocardiograma nas primeiras horas.

A imensa maioria dos pacientes com IAM com SST é tratada com intervenção coronariana percutânea primária em nosso serviço, poucos são submetidos a trombólise química. A trombólise química está associada a maior incidência de óbito, reinfarto ou AVC em comparação a ICP primária em pacientes com IAM com SST<sup>31</sup>. Acreditamos que essa é a principal razão para que o uso de trombólise química tenha sido preditor independente de eventos em 30 dias e 6 meses.

Antecedente de doença pulmonar obstrutiva crônica foi preditor independentemente do desfecho primário em 6 meses. Diversos estudos demonstram que a doença pulmonar obstrutiva crônica não afeta a mortalidade hospitalar de pacientes com SCA, mas aumenta a mortalidade a médio e longo prazo<sup>32,33</sup>.

Anemia (hemoglobina < 13,5 g/dL) foi preditor independente do desfecho primário em 6 meses. A anemia tem alta prevalência em pacientes idosos<sup>34</sup> e costuma estar associada a outras comorbidades graves como neoplasia, insuficiência renal crônica, diabetes melito e diátese hemorrágicas, os quais poderiam estar afetando adversamente o risco de morte<sup>35</sup>. Além disso, baixos níveis de hemoglobina aumentam o risco de eventos coronarianos isquêmicos<sup>36</sup>. Finalmente, transfusões sanguíneas contêm fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios, favorecendo a trombose arterial<sup>37</sup>.

### Resultados no contexto da literatura

O escore HCor foi desenvolvido a partir de uma amostra consecutiva de pacientes com SCA admitidos na rotina. Os modelos, PURSUIT e TIMI, ao contrário, foram derivados a partir de amostras de pacientes selecionados para estudos clínicos randomizados, por isso, tendo limitações na aplicabilidade aos pacientes atendidos na prática clínica<sup>7-9</sup>. Ainda os escores PURSUIT e Dante são específicos para pacientes com SCA sem SST, enquanto o modelo HCor é mais versátil sendo aplicável pacientes com ou sem SST<sup>8,11</sup>.

O escore HCor é de fácil aplicação, tendo somente cinco variáveis dicotômicas no modelo para 30 dias e 7 variáveis dicotômicas no modelo de 6 meses. O modelo GRACE apresenta a melhor discriminação entre os escores mais utilizados, entretanto, sua aplicação sem auxílio de dispositivo eletrônico é mais complexa<sup>10</sup>.

O escore Dante foi desenvolvido a partir de pacientes brasileiros com SCA sem SST atendidos em hospital público, portanto, devendo ter maior aplicabilidade no Brasil do que modelos desenvolvidos com pacientes de outros países<sup>11</sup>. O modelo HCor também pode ser uma boa opção para aplicação em pacientes brasileiros, em particular, pacientes atendidos em hospitais privados, que podem apresentar características distintas.

### Limitações

Essa pesquisa apresenta algumas limitações que precisam ser mencionadas. Foi realizada em um único centro, o que poderia limitar sua validade externa. Por outro lado, pode ser particularmente aplicável a pacientes com SCA atendidos em outros hospitais privados brasileiros. Outra limitação é a ocorrência de número limitado de eventos, reduzindo a precisão das estimativas de efeito e possivelmente teríamos incluído mais variáveis nos modelos de 30 dias e seis meses, aumentando sua *performance*. Em nosso estudo, a utilização de trombólise foi preditor de pior prognóstico, possivelmente por comparação com a maioria dos pacientes com IAM com SST tratados com ICP primária. É possível que o efeito seja neutro ou protetor nos hospitais que tem como principal opção de reperfusão trombólise química. Por fim, é necessária validação externa, ou seja, que a *performance* dos escores HCor de 30 dias e 6 meses seja avaliada em outras populações.

Esse estudo também têm diversas virtudes. Além da facilidade de uso, boa discriminação e calibração dos modelos, já mencionados previamente, destacamos o rigor metodológico na execução da pesquisa. Derivamos os modelos a partir de coorte prospectiva, com coleta de dados utilizando fichas clínicas padronizadas, com variáveis preditoras e desfechos bem definidos. Todos os pacientes com SCA internados no período do estudo foram incluídos, exceto aqueles que não deram consentimento, minimizando viés de seleção. Finalmente, realizamos validação interna com técnica de *bootstrap*, confirmando a boa discriminação e calibração dos modelos.

### Conclusões

Os escores HCor para predição de morte, IAM ou reinfarto não fatal, AVC não fatal, parada cardiorrespiratória revertida ou sangramento maior em 30 dias ou 6 meses são de fácil utilização e apresentam boa discriminação e *performance*. Podem ser úteis para estratificação de prognóstico de pacientes com SCA com ou sem SST atendidos em hospitais brasileiros, particularmente, nos hospitais privados. São necessários estudos que validem o modelo em amostras independentes de pacientes, como pacientes brasileiros atendidos em hospitais privados e públicos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Romano ER, Liguori IM, Piegas LS; btenção de dados: Romano ER, Liguori IM, Farran JA, Egito RMP, Romano MLP, Werneck VA, Barbosa MAO, Egito EST; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Romano ER, Piegas LS; Análise estatística: Romano ER; Redação do manuscrito: Romano ER, Cavalcanti AB, Piegas LS.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Edson Renato Romano pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Universidade de São Paulo.

## Referências

1. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guidelines for chest pain in the emergency room. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(Suppl 2):1-22.
2. Ministério da Saúde. Sistema de informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). [Acesso em 2013 out 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. 2004.
3. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ.* 2003;326(7401):1259-61.
4. de Araujo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J.* 2005;26(9):865-72.
5. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM.* 2007;100(1):11-8.
6. Vesely MR, Kelemen MD. Cardiac risk assessment: matching intensity of therapy to risk. *Cardiol Clin.* 2006;24(1):67-78.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
8. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557-67.
9. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
10. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291(22):2727-33.
11. Santos ES, Timerman A, Baltar VT, Castillo MT, Pereira MP, Minuzzo L, et al. Dante Pazzanese risk score for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(4):343-51.
12. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2173-95.
13. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80(2):410-4.
14. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1364-9.
15. Albert A, Anderson JA. On the existence of maximum likelihood estimates in logistic regression models. *Biometrika.* 1984;71(1):1-10.
16. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med.* 2002;21(16):2409-19.
17. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
18. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care.* 2004;8(6):508-12.
19. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
20. Allison PD. *Logistic regression using the SAS system: theory and application.* Cary (NC): SAS Institute; 2001.
21. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):774-81.
22. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-87.
23. Harrell FE Jr. *Regression modeling strategies: with application to linear models, performance measure used in the evaluation of the discriminative logistic regression, and survival analysis.* New York: Springer-Verlag; 2001.
24. Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol.* 2002;55(10):1054-5.
25. Walker GA, Shostak J. *Common statistical methods for clinical research with SAS examples.* 3<sup>rd</sup> ed. Cary (NC): SAS Institute; 2010.
26. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109(25):3122-31.
27. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
28. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25.
29. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1825-33.
30. Ypma PF, Kerkhoffs JL, van Hilten JA, Middelburg RA, Coccoris M, Zwaginga JJ, et al. The observation of bleeding complications in haemato-oncological patients: stringent watching, relevant reporting. *Transfus Med.* 2012;22(6):426-31.
31. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9.
32. Hadi HA, Zubaid M, Al Mahmeed W, El-Menyar AA, Ridha M, Alsheikh-Ali AA, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2010;33(4):228-35.

33. Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):636-41.
34. Ferreira M, Antonio N, Gonçalves F, Monteiro P, Gonçalves L, Freitas M, et al. [Hemoglobin: simply a laboratory value or a powerful predictor of risk in patients with acute coronary syndrome?]. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(2):121-31.
35. Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding, and transfusions in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1273-4.
36. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008;155(5):806-16.
37. Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, Blich M, Kapeliovich M, Beyar R, et al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;102(2):115-9.