

Influência do Sexo na Evolução Imediata e a Médio Prazo após a Intervenção Coronariana Percutânea Primária e Análise dos Fatores Independentes de Risco para Óbito ou Eventos

Gender Influence on the Immediate and Medium-Term Progression after Primary Percutaneous Coronary Intervention and Analysis of Independent Risk Factors for Death or Events

Rodrigo Trajano Sandoval Peixoto, Edison Carvalho Sandoval Peixoto, Marcello Augustus Sena, Angelo Leone Tedeschi, Ivana Picone Borges, Maurício Bastos Freitas Rachid
Hospital Procórdis e Universidade Federal Fluminense - Niterói, RJ

OBJETIVO

Determinar os fatores de risco para óbito e eventos e a influência do sexo na evolução intra-hospitalar e aos seis meses, de pacientes internados nas 12 horas iniciais do infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnívelamento de ST, tratados com intervenção coronariana percutânea primária.

MÉTODOS

Foram considerados 199 pacientes consecutivos, entre 07/1998 e 12/2000, com IAM e sem choque cardiogênico, sendo avaliada a evolução intra-hospitalar e em seis meses.

RESULTADOS

As características clínicas eram semelhantes entre os grupos, exceto que as mulheres, que eram mais idosas que os homens ($67,04 \pm 11,53$ x $59,70 \pm 10,88$, $p < 0,0001$). A mortalidade intra-hospitalar foi maior no sexo feminino (9,1% x 1,5%, $p = 0,0171$), assim como a incidência de eventos maiores (12,1% x 3,0%, $p = 0,0026$). A diferença de mortalidade persistia em seis meses (12,1% x 1,5%, $p = 0,0026$). Na análise multivariada predisseram óbito: sexo feminino e octogenários e eventos e/ou angina estável: doença multiarterial e disfunção ventricular grave.

CONCLUSÃO

Sexo feminino e octogenários foram fatores independentes relacionados à mortalidade seis meses após a intervenção coronariana percutânea primária.

PALAVRAS-CHAVE

Angioplastia coronária primária, infarto agudo do miocárdio, sexo, fatores de risco.

OBJECTIVE

Determine gender-related differences and risk factors for death and events, both in-hospital and at six-month evolution, of patients admitted within the first twelve hours of ST-segment elevation acute myocardial infarction and who underwent primary percutaneous coronary intervention.

METHODS

Between July 1998 and December 2000, 199 consecutive patients were enrolled in the study, with elevation myocardial infarction and without cardiogenic shock, outcome, in-hospital and six-month progression were studied.

RESULTS

Clinical characteristics were similar in both groups, except that women were older than men (67.04 ± 11.53 x 59.70 ± 10.88 , $p < 0.0001$). In-hospital mortality was higher among women (9.1% x 1.5%, $p = 0.0171$), as was the incidence of major events (12.1% x 3.0%, $p = 0.0026$). The difference in mortality rates remained the same at six months (12.1% x 1.5%, $p = 0.0026$). The multivariate analysis predicted death: female gender and an age over eighty years, and major events and/or stable angina multivessel: disease and severe ventricular dysfunction.

CONCLUSION

Female gender and an age over eighty years were independent predictors of mortality, six months of patients who had undergone primary percutaneous intervention.

KEY WORDS

Primary coronary angioplasty, acute myocardial infarction, gender, risk factors.

Mulheres apresentam a primeira manifestação da doença coronariana em média dez anos após os homens, e são mais propensas a apresentá-la como angina estável do que como infarto agudo ou morte súbita, que são manifestações iniciais mais freqüentes nos homens¹⁻³. Entre 45 e 64 anos, há maior mortalidade anual (2,5 a 4,5 vezes) entre o sexo feminino⁴, cuja causa ainda não está determinada.

No infarto agudo do miocárdio as mulheres apresentam maior mortalidade intra-hospitalar⁵, procuram assistência médica com maior retardo e são tratadas mais conservadoramente². O benefício na sobrevida é igual para homens e mulheres com uso de agentes fibrinolíticos, porém a diferença na mortalidade hospitalar persiste, mas com intervenção coronariana percutânea primária o prognóstico parece ser semelhante². A longo prazo a mortalidade é semelhante, mas as mulheres tendem a evoluir com mais angina e insuficiência cardíaca congestiva⁶.

A intervenção coronariana percutânea primária reduz a mortalidade se comparada aos fibrinolíticos⁷. Após os *stents*^{8,9} há melhora dos resultados, das complicações e da sobrevida livre de eventos. O uso dos inibidores IIb/IIIa apresentou resultados não-concordantes^{10,11}. O tempo de retardo até a recanalização através da intervenção coronariana percutânea primária tem grande relação com a evolução, com a mortalidade em trinta dias¹² e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo¹³.

O objetivo deste trabalho foi, em um grupo de 199 pacientes, determinar os fatores de risco para óbito e eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável e a influência do sexo na evolução intra-hospitalar e em seis meses, dos pacientes admitidos nas 12 horas iniciais do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST e tratados com intervenção coronariana percutânea primária.

MÉTODOS

Entre 1/07/1998 e 31/12/2000, 199 pacientes consecutivos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST nas 12 horas iniciais dos sintomas foram submetidos a angioplastia primária, sendo seguidos prospectivamente. Como na angioplastia com balão ou com *stent* convencional a reestenose ocorre em três meses e não ultrapassa seis meses, realizou-se seguimento clínico a médio prazo, de seis meses após a alta hospitalar, que foi de 90,8% dos pacientes do sexo masculino e de 95,0% do sexo feminino. O final do seguimento clínico ocorreu em 31.6.2001, com realização de consulta médica ou contato telefônico aos três e seis meses.

Os critérios de inclusão foram: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST de, no mínimo, 1 mm, em pelo menos duas derivações contíguas, que não regredissem com a administração de ácido acetilsalicílico ou nitroglicerina sublingual, em vinte minutos e admissão nas 12 horas iniciais dos sintomas. Os critérios de exclusão

foram: choque cardiogênico, lesão aguda localizada no tronco da coronária esquerda, administração prévia de fibrinolítico e complicação mecânica, que necessitassem de tratamento cirúrgico imediato.

Todos os pacientes receberam ácido acetilsalicílico, associado a ticlopidina ou clopidogrel. Durante a intervenção coronariana a heparinização era feita conforme TCA. A administração de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, no início do procedimento, ficava a critério do operador. Na presença de fluxo lento ou não-refluxo (*slow-flow/no-reflow phenomenon*)^{14,15} foi administrada adenosina. Utilizou-se preferencialmente a técnica de Judkins¹⁶. Foi feito implante do *stent* sempre que as condições técnicas permitiam, com tamanho orientado pela angiografia quantitativa. Foram providenciados eletrocardiograma e dosagem de CPK e CKMB na internação, seis e 12 horas após o procedimento, e na manhã seguinte.

Foram definidos como eventos maiores intra-hospitalares: oclusão subaguda, reinfarto, cirurgia de urgência, acidente vascular cerebral e óbito cardíaco e global. O seguimento clínico a médio prazo foi feito através de consulta médica ou contato telefônico aos três e seis meses. Foram avaliados a sintomatologia coronariana, os eventos maiores evolutivos (reinfarto, nova revascularização e a mortalidade cardíaca e global), assim como a sobrevida livre de qualquer evento, incluindo também doença coronariana estável (eventos maiores evolutivos e/ou angina estável). Os pacientes que apresentaram angina instável ou evidência de isquemia grave em estudo não-invasivo realizaram nova coronariografia.

Foram definidos como sucesso: lesão residual menor do que 20% com implante de *stent* ou menor do que 50% no uso apenas de balão, com fluxo TIMI 3 distal; reestenose angiográfica: redução maior que 50% do diâmetro de referência no local da lesão¹⁷ e reestenose clínica: recorrência de sintomas anginosos, seus equivalentes ou outros eventos isquêmicos.

Os dados de angiografia quantitativa foram obtidos *on line* pelo sistema Emitron DGM IV e foram estudados estenose pré-procedimento, diâmetro de referência do vaso abordado e estenose residual, estabelecida com a relação entre o diâmetro luminal mínimo no local da estenose dilatada e o diâmetro de referência.

Dados demográficos, técnica e resultado do procedimento, sintomatologia e eventos intra-hospitalares, na evolução, e os totais dos dois períodos, quando variáveis contínuas, foram estudados pelo teste t de Student e, quando variáveis categóricas, pelos testes do qui-quadrado, qui-quadrado com correção de Yates ou exato de Fisher.

Na regressão logística, regressão logística múltipla, análise univariada e multivariada de Cox e/ou nas curvas de Kaplan-Meier foram analisadas as variáveis categóricas: diabetes, extensão da doença (uniarterial e multiarterial), extensão da doença (uniarterial, biarterial

e triarterial), a última apenas para as curvas de Kaplan-Meier, função de ventrículo esquerdo (normal, disfunção discreta e disfunção moderada *versus* disfunção grave), infarto do miocárdio prévio, sexo, tabagismo e uso de *stent*, e foram categorizadas as variáveis contínuas: tempo de início dos sintomas a reperfusão (≤ 6 horas e > 6 e ≤ 12 horas), diâmetro de referência do vaso da lesão causal (< 3 mm e ≥ 3 mm).

A idade foi categorizada de duas formas: no primeiro modelo de regressão logística múltipla e de regressão de Cox como não-octogenário e octogenário; e no segundo modelo de regressão logística múltipla e de regressão de Cox como não-idoso e idoso (< 65 anos e ≥ 65 anos). Assim, os modelos citados foram corrigidos pela idade. Já as curvas de Kaplan-Meier para idade foram realizadas de três formas: 1- não-idoso (< 65 anos) e idoso (≥ 65 anos); 2- não-octogenário e octogenário; e 3- não idoso, idoso não-octogenário (≥ 65 anos e < 80 anos) e octogenário. Foram também realizadas curvas de Kaplan-Meier (Log Rank) como anteriormente publicado¹⁸ das variáveis significativas na análise multivariada.

Na regressão logística múltipla, para óbito intrahospitalar, entraram as variáveis: diabetes, extensão da doença, função ventricular esquerda, uso de *stent*, diâmetro do vaso abordado, tabagismo, sexo, tempo decorrido entre o início dos sintomas e a reperfusão e idade.

Para a análise multivariada de Cox (*forward conditional stepwise selection*) selecionaram-se as variáveis que, na análise univariada, apresentaram significância $\leq 0,10$ em uma ou mais das situações (óbito, eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável), e entraram para

óbito: extensão da doença, função ventricular esquerda, sexo, tempo decorrido entre o início dos sintomas e a reperfusão e idade; e para eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável: extensão da doença, função ventricular esquerda, sexo e idade.

Foram utilizados os programas EPI-INFO (versão 6, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta) e SPSS for Windows (versão 10.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois) para a análise estatística e o primeiro também como banco de dados.

RESULTADOS

Idade média, retardo entre início dos sintomas e recanalização do vaso-alvo, presença de infarto do miocárdio prévio, localização do infarto agudo, revascularização prévia, fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana e características técnicas do procedimento estão apresentados na tabela 1.

Respectivamente, no grupo masculino e feminino: 73 (54,9%) e 42 (63,3%) pacientes apresentavam extensão multiarterial da doença coronariana ($p = 0,2393$); 28 (21,1%) e 18 (27,3%) pacientes apresentavam disfunção ventricular esquerda grave ($p = 0,3271$) e 54 (40,6%) e 27 (40,9%) pacientes apresentavam infarto agudo de parede anterior ($p = 0,9668$). A artéria relacionada ao infarto estava ocluída em 101 (75,9%) homens e 46 (69,7%) mulheres ($p = 0,3453$), e o fluxo sanguíneo inicial era TIMI 2 ou 3 em 32 (24,1%) homens e em vinte (30,3%) mulheres ($p = 0,3453$).

O vaso abordado foi, nos homens e mulheres,

Tabela 1 – Variáveis clínicas, fatores de risco e técnica do procedimento

Variável	Homens N = 133	Mulheres N = 66	P
Idade (anos)	59,7 \pm 11,5	67,0 \pm 10,9	< 0,0001
Início-reperfusion (horas)	3,6 \pm 2,0	3,4 \pm 2,2	0,9216
IAM prévio (n,%)	18 (13,5)	7 (10,6)	0,5574
Revascularização prévia (n,%)	8 (6,0)	2 (3,0)	0,1225
Hipertensão arterial sistêmica (n,%)	78 (58,6)	46 (69,7)	0,1299
Diabete melito (n,%)	32 (24,1)	18 (27,3)	0,6227
Tabagismo (n,%)	51 (38,4)	17 (25,8)	0,0779
Dislipidemia (n,%)	71 (53,4)	37 (56,1)	0,7200
História familiar (n,%)	72 (54,1)	32 (48,5)	0,4524
Infarto agudo anterior (n,%)	54 (40,6)	27 (40,9)	0,9668
Uso de <i>stent</i> (n,%)	104 (78,2)	44 (66,7)	0,0794
<i>Stent</i> direto (n,%)	10 (7,5)	6 (9,1)	0,7009
Pré-dilatação (atmosferas)	7,87 \pm 2,35	8,30 \pm 3,42	0,9143
Liberção do <i>stent</i> (atmosferas)	12,15 \pm 2,05	11,15 \pm 1,85	0,0072
Pós-dilatação do <i>stent</i> (n,%)	39 (29,3)	23 (34,8)	0,3426
Pós-dilatação (atmosferas)	13,20 \pm 2,02	13,34 \pm 1,58	0,8036
Sucesso (n,%)	122 (91,7%)	58 (87,9%)	0,3842

IAM prévio = infarto do miocárdio prévio; Início-reperfusion = tempo entre o início dos sintomas e a reperfusion da artéria relacionada ao infarto; Revascularização = revascularização percutânea ou cirúrgica prévia; Uso de stent = procedimentos com stents; Sucesso = reperfusion com fluxo TIMI 3

Tabela 2 – Eventos maiores intra-hospitalares e globais e sintomatologia e eventos na evolução de seis meses excluídos os eventos intra-hospitalares

Variável	Homens N = 133	Mulheres N = 66	p
Oclusão subaguda intra-hospitalar (n,%)	2 (1,5)	1 (1,5)*	0,9951
Reinfarto intra-hospitalar (n,%)	0 (0,0)	2 (3,0)	0,1088
Eventos maiores intra-hospitalares (n,%)	4 (3,0)	8 (12,1)	0,0152
Óbitos intra-hospitalares (n,%)	2 (1,5)**	6 (9,1)	0,0171
Angina estável na evolução (n,%)	5 (4,2)	2 (3,5)	0,5928
Angina instável na evolução (n,%)	12 (10,1)	5 (8,8)***	0,7827
Reestenose angiográfica na evolução (n,%)	12 (10,1)	4 (7,0)	0,5078
Nova ICP ou resvascularização na evolução (n,%)	12 (10,1)	5 (8,8)	0,7827
Infarto agudo do miocárdio na evolução (n,%)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,6761
Óbitos cardíacos na evolução (n,%)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,3266
Óbitos não-cardíacos na evolução (n,%)	0 (0,0)	1 (1,7)****	0,3266
Total de eventos maiores ocorridos (n,%)	23 (17,3)	19 (28,8)	0,0613
Total de eventos maiores e/ou angina estável (n,%)	27 (20,3)	20 (30,3)	0,1178
Total dos óbitos ocorridos (n,%)	2 (1,5)	8 (12,1)	0,0026
Total de óbitos cardíacos ocorridos (n,%)	0 (0,0)	7 (10,6)	0,0003

* apresentou elevação enzimática e está também colocada na linha abaixo como reinfarto intra-hospitalar; ** ambos não-cardíacos; *** 4 por reestenose e 1 por progressão da doença; **** neoplasia gástrica. ICP = intervenção coronária percutânea; resvascularização = resvascularização cirúrgica na evolução

respectivamente, vaso nativo em 128 (96,2%) e 65 (98,5%), e ponte de safena em cinco (3,8%) e uma (1,5%), (p = 0,3845) procedimentos. Conseguiu-se a recanalização do vaso-alvo em 133 (100%) pacientes masculinos e em 64 (96,9%) femininos (p = 0,1088), e sucesso em 122 (91,7%) homens e em 58 (87,9%) mulheres (p = 0,3841), pois em onze (8,3%) homens havia um fluxo sangüíneo distal a lesão TIMI 2 ao final do procedimento, assim como em seis (9,1%) mulheres (p = 0,8454), sendo a lesão residual, respectivamente, 2,7 ± 8,5 e 6,7 ± 19,0 % (p = 0,1402).

O diâmetro de referência do vaso abordado foi 3,41 ± 0,52 (2,17 a 5,23) mm no grupo masculino e 3,11 ± 0,49 (2,29 a 4,89) mm no feminino, (p < 0,0001), e o diâmetro dos *stents* utilizados, respectivamente, 3,45 ± 0,50 e 3,15 ± 0,50 mm (p < 0,0001). Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados em 82 (61,7%) pacientes masculinos e em 43 (65,2%) femininos (p = 0,6307), sendo respectivamente: tirofiban em 55 (41,4%) e 35 (53,0%) pacientes (p = 0,1191) e abciximab em 27 (20,3%) e oito (12,2%) pacientes (p = 0,1536).

Ocorreu oclusão subaguda após o procedimento em dois (1,5%) homens e em uma (1,5%) mulher, todos tratados com nova intervenção coronariana, e apenas a paciente do grupo feminino evoluiu com nova elevação enzimática, sendo, portanto, a última incluída como reinfarto entre as duas (3,0%) mulheres que evoluíram com reinfarto na evolução intra-hospitalar e contabilizada apenas uma vez em eventos maiores intra-hospitalares.

Não houve cirurgia de emergência, sangramento maior ou acidente vascular encefálico neste estudo.

Os óbitos e eventos maiores intra-hospitalares são apresentados na tabela 2. Na regressão logística, encontrou-se, para o sexo feminino, aumento de risco para óbito de 6,550 (p = 0,024; OR = 6,550; IC 95% = 1,284-33,403). Na regressão logística múltipla, no primeiro modelo (idade categorizada como octogenários e não-octogenários), encontrou-se, para o sexo feminino, aumento de risco para óbito de 6,605 (p = 0,042; OR = 6,605; IC 95% = 1,071-40,745); e apresentaram tendência ao significado para aumento de risco para óbito: disfunção ventricular esquerda grave (p = 0,062) e octogenários (p = 0,079). Já no segundo modelo (idade categorizada como idosos e não-idosos), encontrou-se apenas tendência ao significado para aumento de risco para óbito para: disfunção ventricular esquerda grave (p = 0,050) e sexo feminino (p = 0,052).

Foram seguidos em médio prazo 119 (90,8%) homens e 57 (95,0%) mulheres. Os achados de doença coronariana estável, instável e infarto agudo do miocárdio e a ocorrência de óbito na evolução de seis meses são apresentados na tabela 2. Os doze (10,1%) pacientes do grupo masculino e os cinco (8,8%) do feminino, que evoluíram com angina instável durante o seguimento, realizaram nova coronariografia. Todos os doze (10,1%) homens e as quatro (7,0%) mulheres apresentavam reestenose angiográfica (p = 0,5078). A outra paciente (1,8%) do sexo feminino apresentava progressão da doença coronariana em outro local. Todos os pacientes

que evoluíram com angina instável necessitaram de nova revascularização.

Dos doze pacientes do grupo masculino, nove foram submetidos a nova intervenção coronária percutânea e três a cirurgia de revascularização miocárdica. No grupo feminino, das cinco pacientes, quatro realizaram uma nova intervenção coronária percutânea e uma foi submetida a cirurgia de revascularização miocárdica.

A mortalidade intra-hospitalar, os óbitos cardíacos e não-cardíacos na evolução e a mortalidade global e a cardíaca, bem como o total de eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável, ao final dos seis meses de seguimento clínico, são apresentados na tabela 2.

As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em relação à idade (não-idosos, idosos não-octogenários e octogenários) ($p = 0,0003$) e sexo ($p = 0,0014$) são mostradas nas figuras 1 e 2.

No final do seguimento clínico, na análise univariada, foram fatores relacionados a óbito: sexo feminino ($p = 0,008$; HR = 8,207; IC 95% = 1,743-38,658), idade (octogenários), ($p = 0,001$; HR = 8,496; IC 95% = 2,396-30,120) e a idade (idosos) apresentava uma forte tendência à significância estatística ($p = 0,053$; HR = 3,801; IC 95% = 0,983-14,706). Foram fatores relacionados a eventos maiores: a extensão da doença coronária multiarterial ($p = 0,005$; HR = 3,290; IC 95% = 1,433-7,558) e a disfunção ventricular esquerda grave ($p = 0,028$; HR = 2,351; IC 95% = 1,097-5,038). A idade (octogenários) apresentava uma tendência à significância ($p = 0,069$), e também foram fatores relacionados a eventos maiores e/ou angina estável aos seis meses, a extensão da doença coronária multiarterial ($p = 0,002$; HR = 3,323; IC 95% = 1,527-7,231) e a disfunção ventricular esquerda grave ($p = 0,024$; HR = 2,292; IC 95% = 1,116-4,71).

As variáveis categóricas que na análise univariada preencheram o critério adotado para entrarem na análise multivariada ($p \leq 0,10$), em uma ou mais das situações (óbito, eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável), foram: extensão da doença coronária, função ventricular esquerda e sexo (que entraram nos dois modelos de análise multivariada realizados) e idade (não-octogenário e octogenário), que entrou apenas no primeiro modelo de análise multivariada e idade (não-idoso e idoso), que entrou apenas no segundo modelo de análise multivariada e, ainda, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a reperfusão que apresentou $p = 0,101$.

Na análise multivariada, foram fatores de risco independentes, ao fim dos seis meses, para óbito: sexo feminino e octogenários (tab. 3), no primeiro modelo, e apenas sexo feminino (tab. 4) no segundo modelo (quando idade entrou como não-idosos e idosos). Foram fatores de risco independentes para eventos maiores e para eventos maiores e/ou angina estável: extensão multiarterial da doença coronária e disfunção ventricular esquerda grave (tab. 3 e 4), independentemente da forma como foi categorizada a idade.

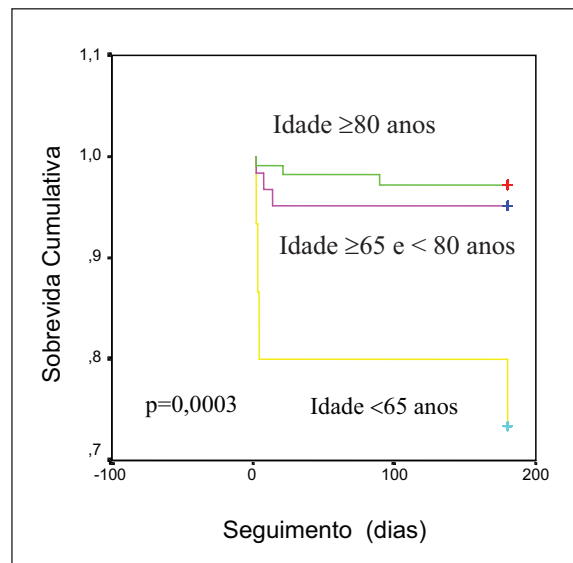


Fig. 1 - Curva de sobrevida (Kaplan-Meier). Grupo com idade < 65 anos com menor mortalidade, grupo com idade entre >= 65 anos e < 80 anos com mortalidade intermediária e grupo com maior mortalidade com idade >= 80 anos (Log Rank, $p = 0,0003$)

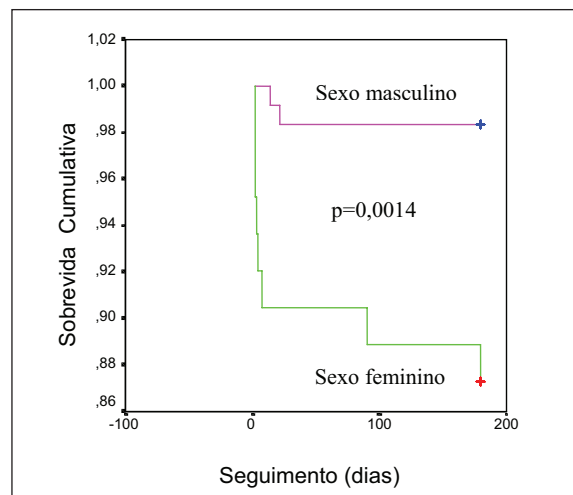


Fig. 2 - Curva de sobrevida (Kaplan-Meier). Grupo de sexo masculino com menor mortalidade e grupo feminino com maior mortalidade (Log Rank, $p = 0,0014$)

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos publicados antes da introdução da intervenção coronária percutânea primária mostra maior mortalidade precoce e tardia nas mulheres que nos homens^{19,20}. Nelas, as mulheres são mais idosas, possuem mais fatores de risco e têm maiores comorbidades; porém, quando essas diferenças são analisadas em conjunto, o fator sexo tem uma influência menor no prognóstico²⁰.

Neste estudo os pacientes do sexo feminino apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar, levando a maior mortalidade cardíaca e global ao final do seguimento, apesar das correções feitas.

Tabela 3 – Fatores independentes de risco para óbito, eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável na análise multivariada. Primeiro modelo com idade categorizada como não-octogenário e octogenário

Variável	Evento	Significado (p)	HR exp (B)	Intervalo de confiança (95%) Inferior Superior	
Sexo feminino	Óbito*	0,010	7,680	1,624	36,313
Octogenário	Óbito*	0,002	7,246	2,032	25,641
Multiarterial	Eventos**	0,007	3,175	1,379	7,299
Disfunção de VE grave	Eventos**	0,045	2,179	1,016	4,673
Multiarterial	Eventos e/ou AE**	0,003	3,226	1,479	7,042
Disfunção de VE grave	Eventos e/ou AE**	0,038	2,174	1,044	4,405

*Entraram no modelo multivariado as seguintes variáveis: * extensão da doença, função ventricular esquerda, idade, sexo e tempo decorrido entre o início dos sintomas e a reperfusão; ** extensão da doença, função ventricular esquerda, idade e sexo. AE = angina estável; Eventos = eventos maiores; Multiarterial = obstrução ≥ 50% em 2 ou 3 sistemas; Octogenário = idade ≥ 80 anos; VE = ventrículo esquerdo*

Tabela 4 – Fatores independentes de risco para óbito, eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável na análise multivariada. Segundo modelo com idade categorizada como não-idoso e idoso

Variável	Evento	Significado (p)	HR exp (B)	Intervalo de confiança (95%) Inferior Superior	
Sexo feminino	Óbito*	0,008	8,208	1,743	38,657
Multiarterial	Eventos**	0,007	3,175	1,379	7,299
Disfunção de VE grave	Eventos**	0,045	2,179	1,016	4,673
Multiarterial	Eventos e/ou AE**	0,003	3,226	1,479	7,042
Disfunção de VE grave	Eventos e/ou AE**	0,038	2,174	1,044	4,405

*Entraram no modelo multivariado as seguintes variáveis: * extensão da doença, função ventricular esquerda, idade, sexo e tempo decorrido entre o início dos sintomas e a reperfusão; ** extensão da doença, função ventricular esquerda, idade e sexo. AE = angina estável; Eventos = eventos maiores intra-hospitalares e eventos maiores durante a evolução; Idoso = idade ≥ 65 anos; Multiarterial = obstrução ≥ 50% em 2 ou 3 sistemas; VE = ventrículo esquerdo*

A predominância de homens, e com menor idade, é reproduzida em vários estudos sobre o tema, assim como o maior diâmetro de referência das suas artérias^{21,22}. O diabetes está relacionado a pior evolução e sua incidência é, em geral, maior nas mulheres^{22,23,24}. No nosso estudo a incidência do diabetes é semelhante nos dois grupos, mas a incidência no grupo masculino, de 24,1%, é bem acima da que outros autores relatam^{20,22,23,24}.

O retardo na procura de assistência é maior nas mulheres¹, fazendo que as estratégias de reperfusão sejam proteladas^{23,24}. O sexo é fator independente de retardo após a admissão hospitalar para a intervenção coronária percutânea primária²⁵. Antonucci e cols.²² relatam um retardo sem diferença significativa entre os grupos, com valores semelhantes aos nossos, que foram de 3,4 ± 2,2 horas nas mulheres e de 3,6 ± 2,0 nos homens (p = 0,9216), com cerca de 50% dos pacientes tratados nas duas primeiras horas de evolução, o que poderia ter um impacto satisfatório na evolução dos pacientes.

Nosso sucesso no procedimento foi semelhante nos dois grupos, sendo 91,7% no masculino e de 87,8% no feminino (p = 0,3841), um índice de sucesso aparentemente inferior aos apresentados por Vacek e cols.²⁶ (91% e 95%; p = 0,08) e por Antonucci e cols.²² (97% e 98%; p = 0,93), porém esses autores consideravam como sucesso um fluxo distal a lesão tratada TIMI 2 ou 3 e, em nosso trabalho, apenas o fluxo TIMI 3 foi considerado como satisfatório. Considerando como sucesso fluxo TIMI 2 ou 3 nosso sucesso seria de 100% e de 96,9%.

Os porcentuais de *stents* e de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa utilizados nos homens e mulheres estão próximos aos trabalhos com período de inclusão de pacientes semelhante ao nosso. Azar e cols.²¹ relatam maior incidência de complicações hemorrágicas com necessidade de reposição sanguínea durante o uso de IIb/IIIa nas mulheres (24% x 1,7%; p < 0,001), o que não ocorreu em nosso estudo.

Essa diferença pode estar relacionada ao fato de, em nosso protocolo, não haver a infusão concomitante de heparina associada ao inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e da retirada precoce dos introdutores, ainda na sala de exame após a neutralização da heparina com sulfato de protamina. A grande utilização dos inibidores IIb/IIIa se deve ao fato de que o período de inclusão de pacientes coincidiu com os trabalhos, mostrando o benefício desses agentes na intervenção coronária percutânea primária^{10,27}.

Já o estudo CADILLAC¹¹ mostrou que o grande diferencial na intervenção coronária percutânea primária é a utilização do *stent* no tratamento da lesão e, assim mesmo, com relação à necessidade de revascularização da lesão-alvo, já que a mortalidade hospitalar e em seis meses era semelhante em todos os quatro grupos, independentemente da utilização dos *stents* e dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

Trabalhos recentes, que avaliam o fator sexo na evolução do infarto agudo do miocárdio tratado com intervenção coronária percutânea primária, incluem os pacientes com choque cardiogênico^{21,22}, e um número

significativamente maior de mulheres foi admitido em choque cardiogênico, quando da inclusão nesses estudos^{21,22,24}. O choque cardiogênico foi critério de exclusão no nosso estudo, pois a evolução clínica dos pacientes com classificação de Killip IV tem prognóstico muito pior que aqueles em classes I, II ou III²⁸, e por acharmos que, proporcionalmente, haveria maior inclusão de mulheres com essa grave apresentação.

Em nosso estudo, mesmo após análise multivariada, o sexo feminino permanece como fator de risco independente para mortalidade. Alguns estudos não mostram diferença de mortalidade entre os grupos após intervenção coronariana percutânea primária, sugerindo que esse tratamento igualaria a evolução entre os sexos^{9,23}. Em outros, a mortalidade das mulheres era significativamente maior; porém, após a correção das características clínicas dos grupos, principalmente com relação à idade, o sexo deixava de ser fator de risco independente de mortalidade^{21,22,26}. Mas há diferenças entre esses estudos e o nosso, sendo as principais o tempo do início dos sintomas à reperfusão mais longo e a inclusão de pacientes em choque cardiogênico^{21,22}. Vaccarino e cols.²⁹, em um registro com grande número de pacientes, mostram, independentemente da forma de tratamento, maior mortalidade intra-hospitalar entre as mulheres, sobretudo nas mais jovens, sendo o dobro abaixo dos cinquenta anos e desaparecimento da diferença na mortalidade entre os sexos para maiores de 74 anos.

De modo contrário a praticamente todos os relatos da literatura, Mehilli e cols.³⁰ encontraram mortalidade igual em ambos os sexos; e quando ajustado para a idade, encontraram menor mortalidade entre as mulheres. Mas esse estudo difere do nosso em vários aspectos. Sendo um período longo de seis anos, a partir de 1995, inclui, nos anos iniciais, o período em que os *stents* eram pouco usados e não se utilizavam bloqueadores IIb/IIIa; apenas 65% dos pacientes apresentavam infarto com supradesnivelamento de ST; foram submetidos a angioplastia primária apenas 86% da população; incluía pacientes com choque cardiogênico e pacientes tratados com trombolíticos, e mesmos pacientes não submetidos a nenhuma terapia de reperfusão; e o tempo entre o início dos sintomas e a internação no hospital é o dobro do tempo de início do sintomas à reperfusão da artéria relacionada ao infarto do nosso estudo.

Em nosso estudo, em ambos os modelos de análise multivariada utilizados para correção pela idade a mortalidade no sexo feminino continua significativamente maior ao final do acompanhamento de seis meses. A maior mortalidade feminina ocorre durante o período intra-hospitalar, passando a ser semelhante à masculina após a alta, achados semelhantes a outros trabalhos em que a mortalidade global das mulheres era maior durante a evolução intra-hospitalar e no seguimento clínico; porém, após o período intra-hospitalar a mortalidade era semelhante nos dois grupos^{21,22}; e com a correção feita pela análise multivariada o sexo não permanecia, no seguimento clínico, como fator independente de mortalidade^{21,22,26}.

Na análise multivariada, no nosso estudo, a idade apresentou significado com relação à mortalidade nos pacientes com idade igual ou superior a oitenta anos, o

que também difere de outros estudos apresentados sobre o tema e que avaliaram essa característica^{21,23}.

Não houve diferença para sobrevida livre de eventos maiores ou doença estável ao fim dos seis meses. Para eventos em separado não houve diferença para: presença de angina instável, infarto agudo do miocárdio, revascularização da lesão-alvo e mortalidade não-cardíaca. As exceções ocorreram com relação à mortalidade global e a mortalidade cardíaca, que eram maiores no grupo feminino. Azar e cols.²¹ mostraram também uma maior mortalidade ao final de seis meses de acompanhamento no grupo feminino (15%) contra 4,4% no grupo masculino ($p < 0,05$), bem como para eventos maiores (40% x 15%; $p < 0,01$) em razão de maior mortalidade e maior revascularização da lesão-alvo.

No estudo de Antonucci e cols.²², encontramos eventos maiores (morte, reinfarto e revascularização da lesão-alvo) no acompanhamento de seis meses sem diferença entre os grupos, após as correções terem sido feitas, com nível semelhante de reestenose angiográfica e de necessidade de revascularização da lesão-alvo. Em nosso trabalho, após a análise multivariada, os fatores relacionados a uma maior incidência de eventos maiores ao final dos seis meses foram disfunção ventricular esquerda grave e extensão multiarterial da doença coronária, o mesmo podendo ser dito com relação à sobrevida livre de qualquer evento maior e/ou angina estável. Tanto em nosso estudo quanto no de Antonucci e cols.²² e no de Vacek e cols.²⁶ não se encontrou diferença em relação à incidência de complicações entre os grupos após o procedimento, mesmo sabendo que a área de superfície corporal está inversamente relacionada ao desenvolvimento dessas complicações, sendo por isso mais comuns entre as mulheres^{31,32}.

Nos 3 estudos não houve diferença no seguimento clínico com relação a reestenose clínica²⁶ ou angiográfica²² e a revascularização da lesão-alvo^{21,26}, apesar de os estudos sobre reestenose mostrarem uma relação inversa entre o diâmetro de referência da artéria e a incidência de reestenose^{32,33}. Em nosso estudo e no de Antonucci e cols.²², apesar do diâmetro de referência da artéria relacionada ao infarto agudo do miocárdio, no sexo feminino, ser significativamente menor, em ambos ele era na média maior do que 3,0 mm, sendo, no estudo de Antonucci e cols.²², $3,11 \pm 0,49$ e $3,02 \pm 0,41$ mm, respectivamente, e, talvez por isso, os níveis de reestenose clínica foram semelhantes nos dois grupos.

Em conclusão, no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST, nas 12 horas iniciais dos sintomas, tratados por intervenção coronariana percutânea primária, foram fatores de risco independentes para óbito: sexo feminino e idade igual ou maior que oitenta anos; e para eventos maiores e eventos maiores e/ou angina estável: extensão da doença multiarterial e disfunção ventricular esquerda grave. A mortalidade cardíaca e global foi maior, no período intra-hospitalar, no grupo feminino, com diferença mantida no acompanhamento clínico em seis meses, sendo, após a alta, semelhante.

Eventos maiores intra-hospitalares (oclusão aguda, infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica de urgência e mortalidade) foram significativamente maiores

nas mulheres, em razão da maior mortalidade cardíaca, com incidência semelhante dos outros eventos analisados. Após a alta hospitalar a incidência de eventos maiores foi uniforme em ambos os grupos, fazendo que a diferença significativa observada nos eventos maiores intra-hospitalares não

estivesse mais presente aos seis meses de acompanhamento para o total de eventos maiores, apesar da tendência de estarem mais presentes nas mulheres. A sobrevida livre de eventos maiores e/ou angina estável foi semelhante nos dois grupos durante o período de acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Foody JM. Coronary artery disease and women. In: Marso SP, Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 482.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
3. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA et al. Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. *Br Med J* 1994; 308: 883-9.
4. Barret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
5. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ et al. Observations of treatment of women in the United States with myocardial infarction: A report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998; 158: 981-8.
6. Collins LJ, Douglas PS. Acute coronary syndromes. In Charney P. *Coronary Artery Disease in Women*. Philadelphia: American College of Physicians, 1999, 407.
7. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
8. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ et al. Prospective multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary angioplasty in myocardial infarction stent pilot trial investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 23-30.
9. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
10. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
11. Tcheng JE, Kandzari DE, Grimes CL et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003; 108: 1316-23.
12. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO IIb) angioplasty substudy investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
13. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC et al. Importance of time to reperfusion for hospital and long-term survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1312-9.
14. Abbo KM, Dooris M, Glasier S et al. Features and outcome of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 778-82.
15. Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, Erdili S. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the "no reflow" phenomenon. *Int J Cardiol* 1998; 65(Suppl.1): S23-8.
16. Judkins MP. Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967; 89: 815-24.
17. Elis SG, Roubin GS, King SB 3rd, Douglas Jr JS, Cox WR. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 63: 30-4.
18. Peixoto RTS. Influência do sexo na evolução intra-hospitalar e a médio prazo nos pacientes tratados com intervenção coronária percutânea primária. Niterói, 2003. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) – Universidade Federal Fluminense.
19. Ditttrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross Jr J. Acute MI in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1-7.
20. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP et al. A comparison of the early outcome of acute MI in women and men. The third international study of infarct survival collaborative group. *N Engl J Med* 1998; 338: 8-14.
21. Azar RR, Waters DD, McKay RG et al. Short and medium-term outcome differences in women and men after primary percutaneous transluminal mechanical revascularization for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 675-79.
22. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G et al. Sex-based differences in clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 289-93.
23. Stone GW, Grines CL, Browne KF et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute MI. *Am J Cardiol* 1995; 75: 987-92.
24. Vakili BA, Kaplan RC, Brawn DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3034-8.
25. Angela BG, Gibson CM, Chin R. Predictors of door-to-ballon delay in primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1156-61.
26. Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH et al. Sex-related differences in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 126: 521-5.
27. Brener SJ, Barr LA, Benchenal JE. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockage with primary angioplasty for acute MI. ReoPro and primary PTCA organization and randomized trial (RAPPORT) investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
28. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
29. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-25.
30. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J et al. Sex-based analysis of outcome in patients with myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287: 210-5.
31. Cowley MJ, Meullin SM, Kelsey SF et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA registry. *Circulation* 1985; 71: 90-7.
32. Hirshfeld JW, Schuartz JS, Jugo R et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 647-56.
33. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1678-87.