

Comparação entre os Escores ACUITY e CRUSADE para Predição de Sangramento Maior na Síndrome Coronariana Aguda

Comparison of ACUITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome

Luis C. L. Correia^{1,2}, Felipe Ferreira¹, Felipe Kalil¹, André Silva¹, Luisa Pereira¹, Manuela Carvalhal¹, Maurício Cerqueira¹, Fernanda Lopes¹, Nicole de Sá¹, Márcia Noya-Rabelo^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública¹; Hospital São Rafael², Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Os escores ACUITY e CRUSADE são modelos validados para a predição de eventos de sangramento maior na síndrome coronariana aguda (SCA). Os desempenhos comparativos desses escores, entretanto, são desconhecidos.

Objetivo: Comparar a acurácia dos escores ACUITY e CRUSADE para a predição de eventos de sangramento maior nas SCA.

Métodos: Este estudo incluiu 519 pacientes admitidos consecutivamente por angina instável e infarto do miocárdio com e sem supradesnivelamento do segmento ST. Os escores foram calculados tendo por base dados da admissão. Definiu-se sangramento maior como sendo o tipo 3 ou tipo 5 do Consórcio de Pesquisa Acadêmica de Sangramento (*Bleeding Academic Research Consortium - BARC*), ocorrido durante a hospitalização e não relacionado com cirurgia cardíaca, a saber: instabilidade hemodinâmica, necessidade de transfusão, queda na hemoglobina ≥ 3 g e sangramento intracraniano, intraocular ou fatal.

Resultados: Observou-se sangramento maior em 31 pacientes (23 causados por punção femoral, 5 digestivos e 3 em outros locais), sendo a incidência de 6%. Embora os dois escores tenham se associado com sangramento, o ACUITY demonstrou melhor estatística C (0,73, IC 95% = 0,63 – 0,82) do que o CRUSADE (0,62, IC 95% = 0,53 -0,71; $p = 0,04$). O melhor desempenho do ACUITY foi também evidenciado pela reclassificação líquida de + 0,19 ($p = 0,02$) em relação à definição de baixo ou alto risco do CRUSADE. A análise exploratória sugeriu que a presença das variáveis 'idade' e 'tipo de SCA' no ACUITY foi a principal razão para sua superioridade.

Conclusão: O escore ACUITY mostrou-se superior ao CRUSADE para a predição de sangramento maior em pacientes hospitalizados por SCA. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(1):20-27)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/complicações; Gravidade do Paciente; Hemorragia; Angina Instável/complicações.

Abstract

Background: The ACUITY and CRUSADE scores are validated models for prediction of major bleeding events in acute coronary syndrome (ACS). However, the comparative performances of these scores are not known.

Objective: To compare the accuracy of ACUITY and CRUSADE in predicting major bleeding events during ACS.

Methods: This study included 519 patients consecutively admitted for unstable angina, non-ST-elevation or ST-elevation myocardial infarction. The scores were calculated based on admission data. We considered major bleeding events during hospitalization and not related to cardiac surgery, according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) criteria (type 3 or 5: hemodynamic instability, need for transfusion, drop in hemoglobin ≥ 3 g, and intracranial, intraocular or fatal bleeding).

Results: Major bleeding was observed in 31 patients (23 caused by femoral puncture, 5 digestive, 3 in other sites), an incidence of 6%. While both scores were associated with bleeding, ACUITY demonstrated better C-statistics (0.73, 95% CI = 0.63 - 0.82) as compared with CRUSADE (0.62, 95% CI = 0.53 - 0.71; $p = 0.04$). The best performance of ACUITY was also reflected by a net reclassification improvement of + 0.19 ($p = 0.02$) over CRUSADE's definition of low or high risk. Exploratory analysis suggested that the presence of the variables 'age' and 'type of ACS' in ACUITY was the main reason for its superiority.

Conclusion: The ACUITY Score is a better predictor of major bleeding when compared with the CRUSADE Score in patients hospitalized for ACS. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(1):20-27)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/complications; Patient Acuity; Hemorrhage; Angina, Unstable/complications.

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

Correspondência: Luis C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19, 402, Graça. CEP 40150-080, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Manuscrito recebido em 12/11/2014; revisado em 14/01/2015; aceito em 19/01/2015.

DOI: 10.5935/abc.20150058

Introdução

Indivíduos admitidos com síndrome coronariana aguda (SCA) apresentam considerável risco de complicações isquêmicas durante a fase aguda. Adotam-se, portanto, terapias agressivas farmacológicas e intervencionistas para minimizar a probabilidade de eventos recorrentes, como angina refratária, re-infarto ou morte cardiovascular. Entretanto, as mesmas intervenções destinadas a proteger contra complicações isquêmicas são as que aumentam a probabilidade de sangramento maior durante a hospitalização.

Como sangramento maior associa-se com mortalidade¹, a decisão clínica deve comparar os riscos de isquemia recorrente e de sangramento. Modelos multivariados de predição de risco de eventos cardiovasculares em SCA foram validados no início da última década^{2,3}. Esses escores foram comparados entre si, tendo o modelo GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) apresentado a melhor acurácia^{4,5}. Por outro lado, os escores de sangramento, como o ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*) e o CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*), foram validados apenas recentemente, mas não comparados.

Para avaliar se existe superioridade de um escore de sangramento, analisaram-se a concordância entre os escores ACUITY e CRUSADE, a estatística C e a reclassificação. Em uma coorte prospectiva de 519 pacientes consecutivos com SCA, calcularam-se os escores de sangramento na admissão, sendo os sangramentos maiores registrados de acordo com os critérios do *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)⁶.

Métodos

Seleção da Amostra

Trata-se de análise do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA), que avaliou, para fins de inclusão, pacientes consecutivos com desconforto torácico típico de início em repouso nas 48 horas anteriores, admitidos nas unidades coronarianas de dois hospitais terciários de Salvador, Brasil, entre agosto de 2007 e dezembro de 2011. Para se incluir pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, pelo menos um dos três critérios objetivos deveria estar presente: alterações eletrocardiográficas consistindo em depressão transitória do segmento ST ($\geq 0,05$ mV) ou inversão da onda T ($\geq 0,1$ mV); alteração da troponina para um nível além do percentil 99 de uma população de referência saudável, com coeficiente de variabilidade de 10%⁷; ou documentação prévia de doença arterial coronariana, definida como uma história definitiva de infarto do miocárdio ou obstrução coronariana $\geq 50\%$ na angiografia. Para se incluir pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, foi necessária uma elevação persistente do segmento ST de pelo menos 0,1 mV em pelo menos duas derivações contíguas ou um bloqueio de ramo esquerdo, com subsequente formação de onda Q e elevação do marcador sérico de necrose miocárdica. O único critério de exclusão

foi a opção do paciente de não participar do RESCA. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Protocolo do Estudo

O protocolo do estudo está de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, como indica a aprovação *a priori* pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Com base em dados clínicos e laboratoriais coletados na admissão, calcularam-se os escores ACUITY e CRUSADE, de acordo com a definição dos estudos originais^{8,9}. Durante a hospitalização, os pacientes foram acompanhados prospectivamente para a detecção de sangramento maior, como nosso desfecho primário. Definiu-se sangramento maior como sendo o tipo 3 ou tipo 5 do Consórcio de Pesquisa Acadêmica de Sangramento (*Bleeding Academic Research Consortium* - BARC)⁶. Os critérios para o sangramento tipo 3 foram os seguintes: queda de 3-5 g% na hemoglobina ou necessidade de transfusão sanguínea (tipo 3a); queda na hemoglobina ≥ 5 g%, tamponamento cardíaco, necessidade de tratamento cirúrgico ou instabilidade hemodinâmica (tipo 3b); e sangramento intracraniano ou intraocular (tipo 3c). O sangramento tipo 5 é definitivamente fatal (relação causal direta, tipo 5a) ou provavelmente fatal (relação causal indireta, tipo 5b). O sangramento relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica (tipo 4) não foi considerado na nossa definição de sangramento. O sangramento foi também classificado conforme o local (femoral, gastrointestinal ou outro).

Escore ACUITY e CRUSADE

De maneira resumida, o escore ACUITY consiste em sete variáveis: três dicotômicas (sexo feminino, presença de anemia, uso de bivalirudina); uma nominal (tipo de SCA: angina instável, infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST); e três semiquantitativas (idade, creatinina sérica e leucometria, todas analisadas como variáveis numéricas). Nesse escore, os fatores predisponentes para sangramento são sexo feminino, presença de anemia, idade avançada, creatinina elevada, leucocitose e tipo de SCA (infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST apresentando o maior risco, seguido por infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável). Supõe-se que o uso de bivalirudina seja um fator protetor, mas essa variável nunca esteve presente em nossos pacientes, uma vez que tal medicamento não está disponível para comercialização no Brasil⁹.

O escore CRUSADE consiste em oito variáveis: quatro dicotômicas (sexo feminino, sinais de insuficiência cardíaca, diabetes e doença arterial periférica) e quatro semiquantitativas (hematócrito basal, *clearance* de creatinina, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, todas analisadas como variáveis numéricas). Todas as variáveis dicotômicas foram fatores predisponentes, assim como baixos valores de hematócrito, de *clearance* de creatinina e de pressão arterial, e alta frequência cardíaca⁸. Calculou-se o *clearance* de creatinina de acordo com a fórmula de Cockcroft & Gault.

Em ambos os escores, pontos são atribuídos de acordo com os valores de cada variável, e a soma de todas as variáveis corresponde a níveis pré-definidos de risco.

Análise Estatística

Por serem variáveis numéricas, os escores de sangramento foram descritos como medianas e intervalos interquartis. Considerando-se sua distribuição normal, também descrevemos os escores como média desvio padrão. A concordância entre os escores quanto à definição de alto risco de sangramento foi avaliada pelo teste *Kappa*. Nessa análise, definiu-se alto risco pelo limiar $\geq 10\%$ de acordo com estudos de validação de cada escore (ACUITY > 20 e CRUSADE > 40)^{8,9}. Avaliou-se ainda concordância pela definição de risco baixo, intermediário ou alto, conforme os tercis observados dos escores.

Avaliaram-se ainda os desempenhos preditivos dos escores, que foram comparados entre si. A calibragem foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow, com um escore calibrado definido por um valor de $p \geq 0,05$. É importante notar que a discriminação foi avaliada através de estatística C, como a área sob a curva ROC de cada escore para predição de sangramento maior. As estatísticas C dos escores foram comparadas pelo método de Henley e McNeil¹⁰. O ponto de corte ótimo na curva ROC foi identificado pela diferença máxima entre sensibilidade e $1 -$ especificidade. Em seguida, sensibilidade e especificidade de acordo com o ponto de corte otimizado foram comparadas entre os escores pelo teste de McNemar.

Após identificar o escore com melhor desempenho, ele foi usado para reclassificar a definição de risco alto ou baixo inicialmente avaliada com o outro escore. A definição de risco alto ou baixo para cada escore foi realizada de duas maneiras: primeiro, usando-se o ponto de corte ótimo na curva ROC; e segundo, usando-se os pontos de corte para o limiar de risco $\geq 10\%$ indicado pelos estudos de validação de cada escore (ACUITY > 20 e CRUSADE > 40)^{8,9}. O impacto do procedimento de reclassificação usando-se o escore superior foi avaliado através do método de reclassificação líquida (*net reclassification improvement - NRI*). De maneira resumida, esse método baseia-se em tabelas de reclassificação construídas separadamente para participantes com e sem eventos, quantificando os movimentos entre as categorias como correto (para cima, para os eventos, e para baixo, para não eventos) e incorreto (para baixo, para eventos, e para cima, para não eventos). A reclassificação é o equilíbrio entre movimentos corretos e incorretos. Valores positivos de NRI indicam predominância da reclassificação correta, enquanto valores negativos indicam predominância da reclassificação incorreta. O valor de $p < 0,05$ rejeita a hipótese nula de $NRI = 0$ ¹¹.

Para se avaliar se os escores têm valor preditivo complementar entre si, realizou-se análise de regressão logística, considerando-se o sangramento como variável dependente e os escores (selecionados como variáveis numéricas) como variáveis independentes. Predição independente dos dois escores sugeriria valor complementar.

Por fim, realizou-se análise exploratória para avaliar quais componentes dos escores mais se associavam a sangramento.

Usou-se o teste *t* de Student para comparar variáveis numéricas entre pacientes com e sem sangramento, e o teste qui-quadrado de Pearson para comparar variáveis categóricas. Utilizou-se a versão 9.0 do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) para análise dos dados, adotando-se como significância estatística final $p < 0,05$ em todos os casos.

Resultados

Características da Amostra

Este estudo avaliou 519 pacientes (idade média, 67 ± 13 anos; 54% de homens), 37% dos quais com diagnóstico índice de angina instável, 47% com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, e 22% infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Durante a hospitalização, a maioria dos pacientes foi submetida a terapia antiplaquetária dupla mais anticoagulação plena, enquanto apenas 5,7% receberam antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa. Nenhum paciente usou bivalirudina. Realizou-se intervenção coronariana percutânea em 37% dos pacientes e angiografia coronariana sem intervenção, em 41%. Os 22% restantes não foram submetidos a nenhum procedimento percutâneo (Tabela 1). Durante o período do estudo, todos os procedimentos percutâneos foram realizados pelo acesso femoral.

O escore ACUITY apresentou distribuição normal, com média de $16 \pm 7,0$ e mediana de 16 (intervalo interquartil, 11 – 21). O escore CRUSADE também apresentou distribuição normal, com média de 39 ± 15 e mediana de 40 (intervalo interquartil, 29 – 50). Durante a hospitalização, observou-se sangramento maior em 31 pacientes, resultando em incidência de 6%. Desses, 23 eventos relacionaram-se ao local de punção femoral, 5 foram sangramento gastrointestinal, e 3 em outros locais. Apenas um sangramento maior foi fatal (tipo 5).

Concordância entre ACUITY e CRUSADE

De acordo com o escore ACUITY, 26% dos pacientes foram definidos como de alto risco para sangramento (risco $\geq 10\%$), enquanto que o escore CRUSADE classificou 48% como de alto risco. Houve concordância de 69% entre os dois escores para a definição de alto risco, com um modesto coeficiente *Kappa* de 0,36 (IC 95% = 0,28 – 0,43; $p < 0,001$). Com relação aos pacientes em que houve discordância entre os dois escores, 85% foram caracterizados como de alto risco pelo CRUSADE. Quando o risco de sangramento foi definido como baixo, moderado ou alto (de acordo com os tercis dos escores), a concordância entre o CRUSADE e o ACUITY também foi modesta (57%, *Kappa* = 0,36; IC 95% = 0,30 – 0,43; $p < 0,001$).

Valor Preditivo de ACUITY versus CRUSADE

Calibração

Quanto à predição da incidência de sangramento, ACUITY e CRUSADE foram semelhantes, como mostra o resultado do teste do qui-quadrado de Hosmer e Lemeshow de 7,1 ($p = 0,42$) e 7,5 ($p = 0,38$), respectivamente.

Tabela 1 – Características basais e tratamento durante a hospitalização

Características basais	
Tamanho da amostra	519
Idade (anos)	67 ± 13
Sexo feminino	237 (46%)
Diagnóstico índice	
Angina instável	191 (37%)
IAMSSST	215 (41%)
IAMCSST	113 (22%)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,16 ± 1,0
Classe Killip > 1	87 (17%)
Escore Grace (mediana, IIQ)	119 (96 – 148)
GRACE baixo risco	221 (43%)
GRACE risco intermediário	161 (31%)
GRACE alto risco	137 (26%)
Escore angiográfico de Gensini (mediana, IIQ)	109 (71 – 166)
Doença coronariana grave*	187 (36%)
Tratamento intra-hospitalar	
Aspirina	512 (99%)
Clopidogrel	465 (90%)
Ticagrelor	9 (0,2%)
Abxicimab	14 (2,6%)
Tirofiban	16 (3,1%)
Enoxaparina	434 (84%)
Fondaparinux	16 (3,1%)
Heparina não fracionada	17 (3,3%)
Intervenção coronariana percutânea	193 (37%)
Angiografia coronariana sem intervenção	210 (41%)
Cirurgia de revascularização miocárdica	44 (8,5%)

IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IIQ: intervalo interquartil. *lesão de tronco ou triarterial.

Discriminação

A habilidade discriminatória do escore ACUITY para eventos de sangramento foi demonstrada pela Estatística C de 0,73 (IC 95% = 0,63 – 0,82), significativamente melhor do que a Estatística C do CRUSADE de 0,62 (IC 95% = 0,53 – 0,71; $p = 0,04$ para a comparação entre os escores) (Figura 1). Os pontos de corte ótimo para ACUITY e CRUSADE foram 19 e 31, respectivamente. Com base nesses pontos, o CRUSADE apresentou melhor sensibilidade (90%; IC 95% CI = 80% – 100%) do que o ACUITY (71%; IC 95% = 55% – 87%; $p = 0,004$), mas às custas de especificidade muito pior do CRUSADE (32%; IC 95% = 28% – 36%) em relação ao ACUITY (71%; IC 95% = 67% – 75%; $p < 0,001$).

A superioridade da Estatística C do ACUITY em relação ao CRUSADE foi consistente para SCA sem supradesnivelamento

do segmento ST (0,66 versus 0,57, respectivamente) e SCA com supradesnivelamento do segmento ST (0,87 versus 0,80, respectivamente) (Figura 2).

Reclassificação pelo ACUITY

Dos 488 indivíduos sem sangramento, o CRUSADE classificou incorretamente 330 como de alto risco de acordo com o ponto de corte ótimo. O ACUITY reclassificou corretamente 200 desses pacientes como de baixo risco. Dos 158 pacientes corretamente classificados pelo CRUSADE como de baixo risco, o ACUITY reclassificou incorretamente 11 como de alto risco. Portanto, na ausência de sangramento, o ACUITY, em comparação ao CRUSADE, forneceu mais reclassificação correta. Isso resultou em um significativo NRI de 0,38 para pacientes sem sangramento ($p < 0,001$).

Dos 31 pacientes com sangramento, o CRUSADE classificou incorretamente três como de baixo risco, nenhum dos quais foi reclassificado pelo ACUITY. Dos 28 pacientes corretamente classificados pelo CRUSADE como de alto risco, o ACUITY reclassificou incorretamente seis como de alto risco. Portanto, na presença de sangramento, o ACUITY, em comparação ao CRUSADE, forneceu mais reclassificação incorreta. Isso resultou em um NRI de - 0,19 para pacientes com sangramento ($p = 0,01$).

Como o NRI positivo em pacientes sem sangramento foi maior do que o NRI negativo em pacientes com sangramento, um NRI global de + 0,19 ($p = 0,02$) indicou a reclassificação correta pelo ACUITY em relação ao CRUSADE (Tabela 2).

Quando pontos de corte de estudos prévios de validação foram utilizados como limiares de risco $\geq 10\%$ (ACUITY > 20 e CRUSADE > 40), observou-se um NRI global similar de + 0,20 ($p = 0,03$). Isso resultou de um não significativo NRI de - 0,03 nos pacientes com eventos ($p = 0,92$) e um significativo NRI de + 0,23 naqueles sem eventos.

Valor Preditivo Independente

Quando o ACUITY e o CRUSADE foram selecionados como covariáveis numéricas num modelo de regressão logística para predição de sangramento maior, o CRUSADE perdeu significância estatística ($p = 0,66$), enquanto o ACUITY permaneceu como um preditor de sangramento (OR = 1,12; IC 95% = 1,06 – 1,19; $p < 0,001$).

Razões para a superioridade do ACUITY: Análise Exploratória

Das quatro variáveis exclusivas do escore ACUITY, as três seguintes mostraram-se significativamente associadas com sangramento: idade média, mais alta nos indivíduos com sangramento do que naqueles sem (76 ± 11 anos versus 67 ± 13 anos, respectivamente; $p < 0,001$); leucometria, mais alta nos indivíduos com sangramento do que naqueles sem (10.876 ± 3.735 versus 9.062 ± 4.510 , respectivamente; $p = 0,03$); e infarto de qualquer tipo, mais prevalente nos pacientes com sangramento, enquanto angina instável foi menos prevalente ($p = 0,005$). Apenas a creatinina não se associou com sangramento (Tabela 3).

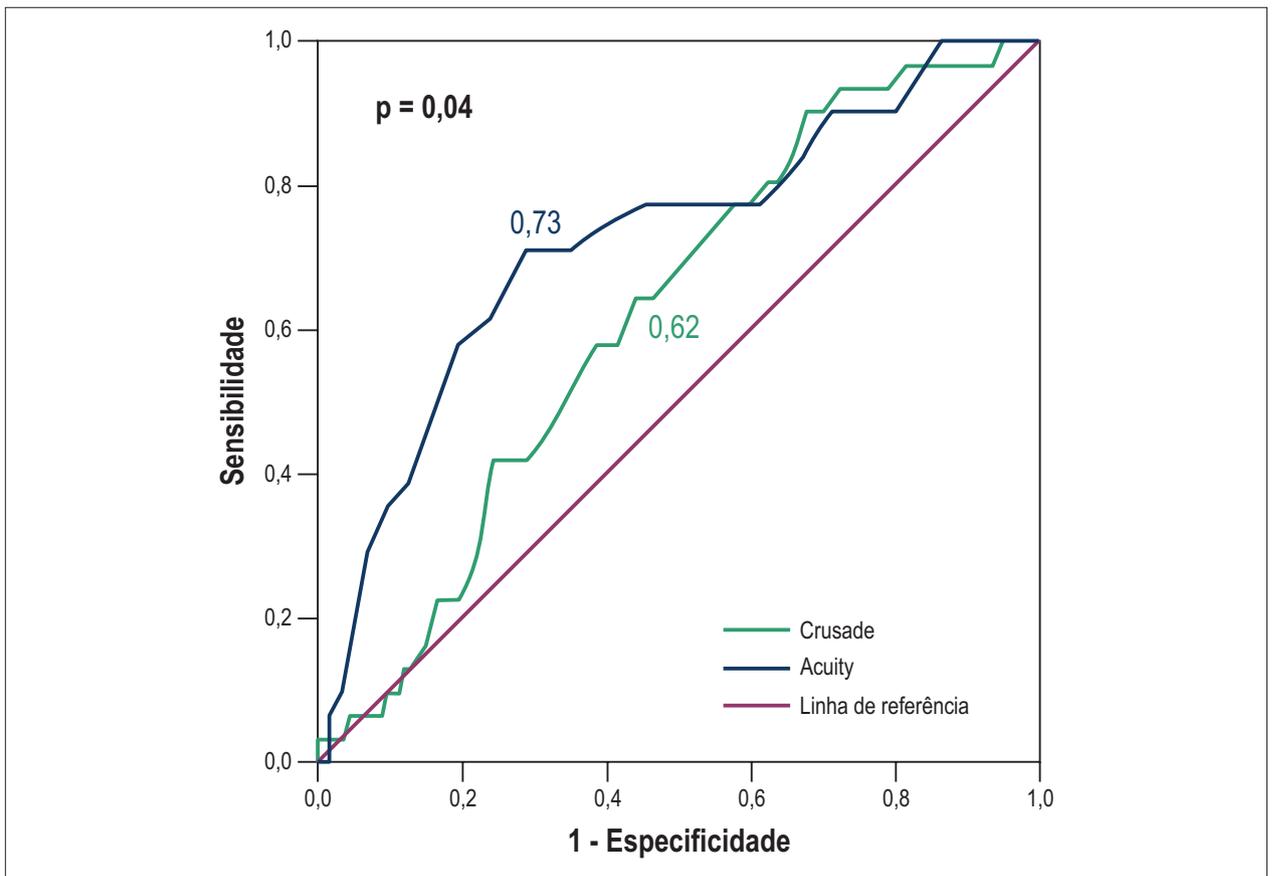


Figura 1 – Curvas Receiver-Operating Characteristic do risco de sangramento de acordo com os escores ACUITY e CRUSADE. A Estatística C do ACUITY foi significativamente melhor do que a do CRUSADE.

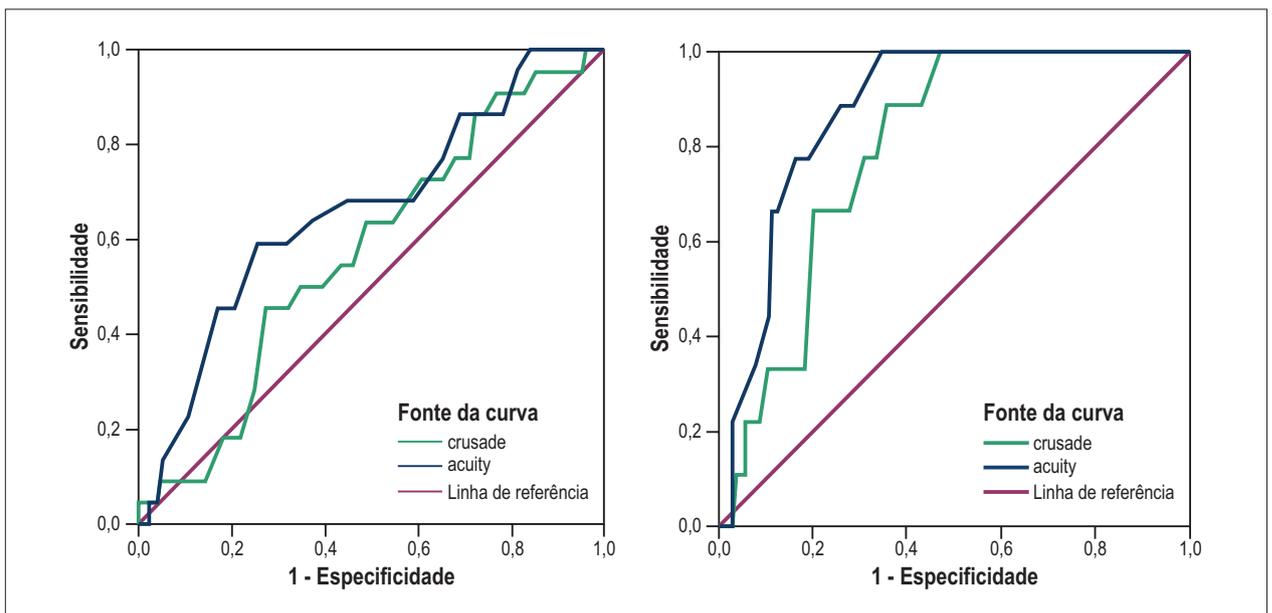


Figura 2 – Curvas Receiver-Operating Characteristic do risco de sangramento de acordo com os escores ACUITY e CRUSADE, nos subgrupos de síndrome coronariana aguda sem e com supradesnivelamento do segmento ST. A Estatística C do ACUITY foi consistentemente melhor do que a do CRUSADE, a despeito da apresentação da síndrome coronariana aguda.

Tabela 2 – Reclassificação líquida (NRI) obtida com a estratificação de risco pelo ACUITY em comparação ao CRUSADE

Eventos observados	CRUSADE	Reclassificação pelo ACUITY		NRI	Z Escore	Valor de p
		Baixo risco	Alto risco			
Sangramento (31)	Baixo risco = 3	3	0	- 0,19	2,49	0,01
	Alto risco = 28	6	22			
Sem sangramento (488)	Baixo risco = 158	147	11	+ 0,38	13	< 0,001
	Alto risco = 330	200	130			
NRI global pelo escore ACUITY				+ 0,19	2,34	0,02

Ao contrário, das cinco variáveis exclusivas do CRUSADE, apenas frequência cardíaca (86 ± 22 versus 78 ± 19 ; $p = 0,02$) e *clearance* de creatinina (47 ± 25 ml/min versus 60 ± 26 ml/min; $p = 0,008$) diferiram entre os dois grupos. Diabetes, insuficiência cardíaca e doença vascular não alcançaram significância estatística.

Por fim, as duas variáveis comuns ao ACUITY e ao CRUSADE (sexo e hematócrito) não diferiram entre indivíduos com e sem sangramento. Portanto, as variáveis melhor relacionadas a sangramento acham-se presentes no escore ACUITY, servindo como uma razão para sua superioridade preditiva (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo fornece a primeira comparação entre as duas melhores ferramentas validadas para predição de sangramento maior em pacientes com SCA. Na nossa amostra populacional, o escore ACUITY apresentou melhor desempenho do que o CRUSADE. A superioridade do ACUITY foi indicada por uma diferença absoluta de 0,11 na Estatística C e uma reclassificação líquida de 0,19 em relação à classificação do CRUSADE. Além disso, o escore CRUSADE não sustentou sua significância na análise multivariada, ao passo que o valor preditivo do ACUITY foi reforçado por sua associação independente com sangramento.

A prevenção eficiente de eventos isquêmicos recorrentes na SCA é obtida através de terapia antitrombótica agressiva e intervenção coronariana precoce. Entretanto, tal eficiência é alcançada às custas de aumento dos eventos de sangramento^{12,13}. Como o sangramento maior está associado com aumento de morbimortalidade^{1,14-16}, a decisão clínica deve balancear o risco de isquemia versus o de hemorragia¹⁷. Modelos multivariados para predição de eventos isquêmicos na SCA são bem calibrados e apresentam bom desempenho discriminatório. Estudos anteriores compararam os dois modelos mais populares, escores TIMI e GRACE^{4,5}. Esses estudos estabeleceram o escore GRACE como o melhor modelo para predizer desempenho nos pacientes com SCA. Ao contrário, os escores de sangramento nunca foram comparados entre si.

Antes do presente estudo, podia-se esperar que o escore CRUSADE fosse o melhor preditor de sangramento. Primeiro, por possuir maior número de variáveis e dispostas de maneira mais quantitativa do que o escore ACUITY^{8,9}. Segundo, o escore CRUSADE foi derivado de um registro

observacional de maior tamanho amostral, ao contrário do escore ACUITY, criado a partir de um ensaio clínico. Portanto, devemos explorar as razões para o escore ACUITY ter apresentado melhor desempenho do que o CRUSADE. Como demonstrado na seção ‘Resultados’, a discordância entre os dois escores deveu-se ao fato de que o CRUSADE superestimou o risco em comparação ao ACUITY. Isso resultou em maior sensibilidade do escore CRUSADE para a predição de sangramento, às custas de uma especificidade muito menor. Isso sugere que o maior número de variáveis no CRUSADE determinou um número excessivo de pacientes caracterizados como vulneráveis a sangramento. Além disso, duas importantes variáveis estão presentes apenas no ACUITY: idade e tipo de SCA. A primeira está universalmente presente em todos os modelos de sangramento até o momento, exceto no CRUSADE. A segunda está clinicamente relacionada à agressividade do tratamento, que predispõe ao sangramento. Entretanto, o tipo de SCA não foi nem considerado na análise univariada do CRUSADE. Por fim, demonstramos que um maior número de variáveis exclusivas do ACUITY associou-se a sangramento, em comparação ao CRUSADE. Isso indica que a escolha das variáveis candidatas na etapa inicial da análise univariada foi melhor no modelo do ACUITY.

É importante notar a preocupação de que nossos resultados possam dever-se à maior semelhança de nosso estudo com os estudos do ACUITY do que com aqueles do CRUSADE – características listadas na Tabela 4. Entretanto, não parece ser o caso, uma vez que a população do nosso estudo assemelha-se mais àquela do Registro CRUSADE do que à do ACUITY. Como o nosso estudo, o CRUSADE é um registro do mundo real, enquanto o ACUITY é um ensaio clínico. O CRUSADE, assim como o nosso estudo, incluiu SCA tanto com quanto sem supradesnivelamento do segmento ST, enquanto o ACUITY incluiu apenas SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. Embora a definição de sangramento maior seja similar nos dois estudos, o CRUSADE apresentou maior incidência de sangramento do que o ACUITY (9,6% versus 3,8%). Nossa incidência ficou entre as duas. Portanto, o melhor desempenho do ACUITY não resultou das maiores semelhanças entre a nossa amostra e aquela do Registro ACUITY.

A nossa tabela de reclassificação líquida indicou que 330 pacientes sem sangramento foram erroneamente classificados pelo CRUSADE como de alto risco para sangramento, devido à baixa especificidade daquele escore. Assim, o uso do CRUSADE direciona a decisão

Tabela 3 – Associação das variáveis individuais dos escores com sangramento maior

	Sangramento	Sem sangramento	Valor de p
Tamanho da amostra	31	488	
Critérios comuns			
Sexo feminino	15 (48%)	267 (55%)	0,49
Hematócrito (%)	40 ± 4,7	40 ± 5,5	0,53
Critérios exclusivos do CRUSADE			
Frequência cardíaca (bpm)	86 ± 22	78 ± 19	0,02
Clearance de creatinina (ml/min)	47,25	60 ± 26	0,008
Diabetes	14 (45%)	172 (35%)	0,27
Insuficiência cardíaca	9 (29%)	78 (16%)	0,06
Doença vascular	18 (58%)	279 (58%)	0,97
Critérios exclusivos do ACUITY			
Idade (anos)	76 ± 11	67 ± 13	< 0,001
Leucometria	10,876 ± 3,735	9,062 ± 4,510	0,03
Apresentação			0,005
IAMCSST	9 (29%)	104 (21%)	
IAMSSST	19 (61%)	196 (40%)	
Angina instável	3 (9,7%)	188 (39%)	
Creatinina sérica (mg/dL)	1,3 ± 1,2	1,2 ± 0,9	0,27

IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

Tabela 4 – Diferenças entre os escores ACUITY e CRUSADE

	ACUITY	CRUSADE
Estudo de validação		
Tamanho da amostra	17.000	71.000
Tipo de SCA	Só IAMSSST	IAMCSST e IAMSSST
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado	Coorte observacional
Incidência de sangramento	3%	9%
Número de variáveis	6	8
Idade computada	Sim	Não
Tipo de SCA computada	Sim	Não

IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda.

clínica para uma abordagem mais conservadora, podendo deixar de oferecer terapia otimizada para pacientes que dela poderiam se beneficiar. Em vez disso, o uso do ACUITY corrigiu esse erro em 200 dos 330 pacientes. Por outro lado, o CRUSADE tem melhor sensibilidade do que o ACUITY para detectar aqueles vulneráveis a sangramento. No entanto, sua vantagem em sensibilidade é muito menor do que a desvantagem em especificidade, levando a uma melhora líquida do ACUITY em relação ao CRUSADE.

A aplicabilidade dos nossos achados deve ser discutida à luz da representatividade da nossa população amostral. Selecionamos pacientes consecutivos com critérios bem

definidos para SCA, com um perfil de risco igualmente distribuído em baixo, intermediário e alto pelo escore GRACE, como esperado pela definição de risco com base nos tercís do escore. Além disso, a idade média foi típica da população com SCA, com distribuição simétrica de homens e mulheres. Portanto, acreditamos que nossa amostra represente uma população média de pacientes com SCA.

A principal limitação do nosso estudo foi o número relativamente modesto de eventos de sangramento, implicando imprecisão quanto à magnitude da superioridade do ACUITY. Por outro lado, como principal problema de uma amostra

pequena, o erro tipo II não ocorreu. A diferença de Estatística C entre os dois estudos alcançou significância. Ainda que não definitivo, este estudo é a primeira indicação de que o escore ACUITY é uma ferramenta promissora para a estratificação de risco/benefício na SCA.

Concluindo, como a primeira comparação entre os escores de sangramento ACUITY e CRUSADE, o presente estudo sugere que o primeiro tenha melhor acurácia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Carvalho M, Noya-Rabelo M. Obtenção de dados: Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalho M, Cerqueira M, Lopes F, Sá N, Noya-Rabelo M. Análise e interpretação dos dados:

Correia LCL. Análise estatística: Correia LCL. Redação do manuscrito: Correia LCL, Carvalho M, Noya-Rabelo M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
2. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
3. 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.
4. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(5):613-9.
5. de Araújo 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.
6. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.
7. 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.
8. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
9. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66.
10. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
11. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *StatMed*. 2008;27(2):157-72.
12. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(28):2022-60. Erratum in *Circulation*. 2011;123(22):e625-6, *Circulation*. 2011;124(12):e337-40.
13. Lardizabal JA, Joshi BK, Ambrose JA. The balance between anti-ischemic efficacy and bleeding risk of antithrombotic therapy in percutaneous coronary intervention: a Yin-Yang paradigm. *J Invasive Cardiol* 2010;22(6):284-92.
14. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003;92(8):930-5.
15. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1200-6.
16. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*. 2011;123(23):2681-9.
17. Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1396-402.