



ARTIGO ORIGINAL

Impacto na mortalidade da admissão direta *versus* transferência inter-hospitalar nos doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea primária



Ana Sofia Ferreira^a, João Costa^{b,*}, Carlos Galvão Braga^b, Jorge Marques^b

^a Universidade do Minho, Escola de Medicina, Braga, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Recebido a 11 de junho de 2018; aceite a 3 de fevereiro de 2019

Disponível na Internet a 26 de novembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST;
Angioplastia primária;
Admissão direta;
Transferência inter-hospitalar

Resumo

Introdução: Num programa de angioplastia primária, a transferência inter-hospitalar dos doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMcEST) pode aumentar o tempo de isquemia relativamente aos doentes que são admitidos diretamente num laboratório de hemodinâmica.

Objetivo: Avaliar o impacto da transferência inter-hospitalar nos doentes submetidos a intervenção coronária percutânea primária (ICPp), no intervalo de tempo até à reperfusão e na mortalidade a um ano.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal. Foram divididos em dois grupos 1222 doentes com EAMcEST admitidos no Hospital de Braga (HB), entre junho/2011 e maio/2016, tratados com sucesso nas primeiras 12 horas de evolução dos sintomas, consoante a admissão: direta ou transferência inter-hospitalar.

Resultados: Foram admitidos diretamente no HB 37,0% (n = 452) e 63,0% (n = 770) transferidos de outros hospitais. Apesar do aumento nos intervalos de tempo (em minutos) até à reperfusão nos doentes da transferência inter-hospitalar (início dos sintomas-primeiro contacto médico) (Mdn = 76,5, AIQ (40,3-150) versus Mdn = 91,0, AIQ (50-180), p = 0,002), primeiro contacto médico-reperfusion (Mdn = 87,5, AIQ (69,0-114) versus Mdn = 145, AIQ (115-199), p < 0,001) e início dos sintomas-reperfusion (Mdn = 177, AIQ [125-265] versus Mdn = 265, AIQ [188-400], p < 0,001), a mortalidade a um ano não diferiu significativamente entre os grupos (53 [11,7%] versus 71 [9,2%], p = 0,193). Na análise multivariada, a idade, o tempo sintomas-reperfusion e sobretudo a classe Killip IV à admissão (HR = 11,2, IC95% [6,35-19,8], p < 0,001) revelaram-se os principais preditores independentes de mortalidade a um ano.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: jfscosta@gmail.com (J. Costa).

KEYWORDS

ST-elevation myocardial infarction; Primary percutaneous coronary intervention; Direct admission; Interhospital transfer

Conclusão: A transferência inter-hospitalar dos doentes com EAMcEST aumentou de forma significativa o intervalo de tempo até à realização da ICPp. Relativamente à mortalidade a um ano, não se detetaram diferenças entre grupos. Isto pode estar relacionado com o facto de o grupo da admissão direta ter o dobro de doentes em Killip IV.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact on mortality of direct admission versus interhospital transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention

Abstract

Introduction: In a primary percutaneous coronary intervention (PCI) program, interhospital transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) can increase ischemic time, compared to patients who are admitted directly to a catheterization laboratory.

Objectives: To assess the impact of interhospital transfer in patients with STEMI undergoing primary PCI, in terms of time to reperfusion and one-year mortality.

Methods: This was an observational, retrospective, longitudinal study of patients with STEMI admitted to Hospital de Braga between June 2011 and May 2016, who were treated successfully within 12 hours of symptom onset. A total of 1222 patients were included and divided into two groups according to admission to Hospital de Braga: direct or interhospital transfer.

Results: In this study, 37.0% (n=452) of the population were admitted directly to Hospital de Braga and 63.0% (n=770) were transferred from other hospitals. Although timings (in min) until reperfusion were longer in interhospital transfer patients (symptom onset-first medical contact (median 76.5, IQR 40.3-150 vs. 91.0, IQR 50-180, p=0.002), first medical contact-reperfusion (median 87.5, IQR 69.0-114 vs. 145, IQR 115-199, p<0.001) and symptom onset-reperfusion (median 177, IQR 125-265 vs. 265, IQR 188-400, p<0.001)), one-year mortality did not differ significantly between the groups (53 [11.7%] vs. 71 [9.2%], p=0.193). In multivariate analysis, age, symptom onset-reperfusion time and especially Killip class IV at admission (HR 11.2, 95% CI 6.35-19.8, p<0.001) were the main independent predictors of one-year mortality.

Conclusion: Interhospital transfer of patients with STEMI increased the time before PCI. No differences were detected between groups in one-year mortality. This may be related to the fact that the direct admission group had twice as many patients in Killip class IV as the interhospital transfer group.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade à escala mundial.¹ Segundo a Organização Mundial de Saúde, morreram em 2015 cerca de 17,7 milhões de pessoas devido às DCV, o que representa 31% da mortalidade mundial global. Destas, 7,4 milhões de mortes relacionaram-se diretamente com a doença coronária.² Na Europa, as DCV são responsáveis por 3,9 milhões de mortes a cada ano e estima-se que um em cada seis homens e uma em cada sete mulheres irão morrer de enfarte agudo do miocárdio EAM.^{3,4} Em Portugal, a mortalidade por DCV tem vindo a diminuir ao longo dos anos, mantendo-se, no entanto, como a principal causa de morte. Em 2015, representou 29,7% da mortalidade total.⁵

Dentro das doenças cardiovasculares, a cardiopatia isquémica é a que apresenta maior mortalidade.¹ Neste contexto, as síndromes coronárias agudas com elevação

do segmento ST (SCAcEST) assumem particular importância dada a elevada mortalidade que, quer na fase aguda quer no seguimento, podem provocar. Relativamente às opções de tratamento disponíveis, a intervenção coronária percutânea primária (ICPp), comparativamente com a trombólise, demonstrou ser mais eficaz na redução da mortalidade e dos eventos cardíacos adversos e também mais segura com a redução das complicações hemorrágicas graves.

Independentemente do método de reperfusão coronária escolhido, este deve ser concretizado o mais rapidamente possível. O prognóstico do doente depende do tamanho do enfarte e este depende do tempo desde o início dos sintomas até à reperfusão do tecido miocárdio.⁶ Uma rápida restauração do fluxo coronário permite diminuir o tamanho do enfarte e consequentemente melhorar a morbidade e a mortalidade dos doentes.⁷

A maioria dos hospitais em Portugal não tem laboratório de hemodinâmica, o que obriga à transferência dos doentes

com SCACEST para um hospital de referência com essa capacidade. O impacto das transferências inter-hospitalares e dos atrasos associados no prognóstico dos doentes tem sido um foco de atenção a nível europeu e têm sido feitos esforços para que estes atrasos sejam reduzidos.^{8,9} A existência de protocolos regionais bem definidos é uma estratégia válida para aumentar a proporção de doentes tratados dentro dos limites de tempo adequados.^{10,11} No entanto, muitas vezes, a ida a um hospital sem laboratório de hemodinâmica e a consequente transferência inter-hospitalar produzem um atraso substancial na reperfusão do miocárdio,^{12,13} com possível aumento da morbidade e mortalidade. Idealmente, todos os doentes com SCACEST deveriam ser orientados pelos sistemas médicos de emergência para hospitais capazes de efetuar ICPp de forma imediata. No entanto, o que se verifica na prática é que muitos doentes recorrem por meios próprios a hospitais sem laboratório de hemodinâmica, atrasando desta forma o início de um tratamento que indiscutivelmente diminui a mortalidade.^{12,13}

A finalidade deste estudo passa pela objetivação do atraso dos doentes sujeitos a transferências inter-hospitalares relativamente aos doentes admitidos diretamente no Hospital de Braga e pelo estabelecimento da sua influência na mortalidade, obtendo-se uma base para discussão e eventual implantação de medidas que possam melhorar o prognóstico de um doente com SCACEST na região do Minho.

Métodos

Tipo de estudo

Observacional, longitudinal e retrospectivo, com componente descritivo e analítico.

População em estudo

Compreendeu 1369 doentes com o diagnóstico de EAMcEST submetidos a ICPp com sucesso no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia de Intervenção do Hospital de Braga, desde 1 de junho de 2011 a 31 de maio de 2016. Após uma análise inicial, verificou-se que 115 doentes apresentavam enfartes evoluídos (> 12 horas desde o início dos sintomas), pelo que foram excluídos. De forma a evitar a duplicação de resultados, excluíram-se 12 doentes com um novo episódio de EAMcEST na janela temporal selecionada. Em 20 doentes não foi possível realizar o seguimento clínico a um ano, pelo que se obteve uma população final de 1222 doentes. Posteriormente, estes doentes foram divididos em dois grupos tendo em conta o tipo de admissão no Hospital de Braga: admissão direta (AD) ou transferência inter-hospitalar (TI). Foram incluídos no grupo da admissão direta os doentes que recorreram por meios próprios ao Serviço de Urgência (SU) do HB e aqueles que foram transportados diretamente para o HB pelo Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM). No grupo da transferência inter-hospitalar foram incluídos os doentes que chegaram ao HB transferidos de hospitais regionais sem capacidade de realização de ICPp. Deste modo, 37,0% dos doentes pertenciam ao grupo de admissão direta

(n = 452) e 63,0% ao grupo transferência inter-hospitalar (n = 770).¹

Método de recolha de dados e dados em estudo

Para a realização do presente estudo foram recolhidos dados do processo clínico do doente através dos sistemas informáticos Glintt®, SimmaCardio® e Plataforma de Dados de Saúde®, os quais foram registados numa base de dados informatizada.

Foram recolhidos os seguintes dados:

- Sociodemográficos, nomeadamente idade, género, peso, altura e índice de massa corporal;
- Clínicos, como a história de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo atual ou prévio, insuficiência renal crónica (IRC); antecedentes pessoais de EAM, ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (*Coronary Artery Bypass Grafting* [CABG]); tipo de EAMcEST (anterior *versus* inferior/lateral/posterior) e classe de Killip que os doentes apresentaram à admissão e durante o internamento;
- Angiográficos, como a presença ou ausência de doença multivaso;
- Ecográficos, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo considerada a última avaliação antes da alta do doente;
- Parâmetros temporais relativos ao percurso do doente, como a hora do início dos sintomas, hora do primeiro contacto médico (*First Medical Contact* – Primeiro Contacto Médico [FMC]) e hora de reperfusão coronária por ICPp.

Com o objetivo de agrupar os indivíduos em estudo foi colhida informação sobre o tipo de admissão do doente no Hospital de Braga, critério já definido anteriormente.

Para analisar o prognóstico dos doentes em estudo foram recolhidos dados sobre a mortalidade intra-hospitalar, a 30 dias, a seis meses e a um ano.

Definições

O primeiro contacto médico foi definido como o primeiro contacto com um serviço de saúde (incluindo os serviços de saúde primários). No caso dos doentes assistidos primariamente pelo INEM foi registado o momento em que uma VMER ou uma SIV chegava ao local onde estava o doente. A hora de reperfusão foi considerada o momento em que a guia de angioplastia atravessava a lesão *culprit*.

Estabeleceram-se três intervalos de tempo, de acordo com o percurso do doente até à ICPp, nomeadamente o tempo desde o início dos sintomas até ao primeiro contacto médico, o tempo desde o primeiro contacto médico até à reperfusão e o tempo desde o início dos sintomas até à reperfusão.

Considerou-se enfarte evoluído sempre que o intervalo de tempo desde o início dos sintomas até à reperfusão fosse superior a 12 horas.

Definiu-se como sucesso da ICPp a obtenção no final do procedimento de um fluxo TIMI ≥ 2 e uma estenose residual mínima < 30%.

O diagnóstico de doença multivaso foi realizado angiograficamente, tendo em consideração a presença de uma estenose superior a 50% em pelo menos uma das artérias epicárdicas *major* para além da artéria *culprit* (artéria responsável pelo enfarte).

A estratificação dos doentes segundo a classificação de Killip foi baseada no seu exame físico e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Uma classificação classe Killip IV foi atribuída aos doentes em choque cardiogénico.^{14,15}

Análise estatística dos dados

Para tratamento dos dados utilizou-se o programa *IBM Statistical Package for the Social Sciences*® (IBM SPSS) versão 23,0.

As variáveis estudadas para a caracterização dos doentes em estudo foram divididas em variáveis contínuas e variáveis categóricas. Para a análise das variáveis contínuas avaliou-se em primeiro lugar a sua distribuição, sendo que nas variáveis em que foi verificada uma distribuição normal aproximadamente simétrica os resultados foram apresentados como média (*M*) e desvio padrão (*DP*), enquanto que nas variáveis sem distribuição normal os resultados foram reportados como mediana (*Mdn*) e amplitude interquartil (*AIQ*). A avaliação da normalidade foi feita com o teste Kolmogorov-Smirnov, considerando distribuição normal para valores de $p > 0,05$ e complementada com a análise da assimetria (*skewness*) e o coeficiente de achatamento (*kurtose*).^{16,17}

De modo a comparar as variáveis contínuas entre os dois grupos de doentes aplicaram-se testes paramétricos para as variáveis com distribuição normal e testes não paramétricos para as restantes. O teste paramétrico utilizado foi o Teste T para amostras independentes, após avaliação da homogeneidade de variâncias, utilizando-se para este fim o teste de Levene.¹⁸ Como medida de tamanho do efeito para este teste foi calculado o *g* de Hedges (*g*), teste mais utilizado para tamanhos amostrais diferentes, correspondendo valores próximos de 0,2, 0,5 e 0,8 a um efeito pequeno, moderado e grande, respetivamente.^{19,20} O teste Mann-Whitney foi o teste não paramétrico aplicado, sendo reportado o valor de *r*, calculado pela fórmula $r = Z/(\sqrt{n})$, representando valores próximos de 0,1, 0,3 e 0,5 um efeito pequeno, médio e grande, respetivamente.²⁰

Na descrição das variáveis categóricas foram calculadas as respetivas frequências absolutas (*n*) e relativas (%). A comparação das proporções entre os grupos em estudo foi feita através do teste qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando a percentagem das células da tabela com frequência esperada inferior a cinco se apresentava superior a 20%. Reportaram-se os valores da correção de continuidade nas tabelas de contingência 2x2.¹⁸ Para avaliar o tamanho do efeito dos testes referidos foi analisado o coeficiente *phi* (ϕ) para tabelas 2x2, com valores próximos de 0,1, 0,3, 0,5 a corresponder a efeitos pequeno, médio e grande, respetivamente.²⁰

Para avaliar a distribuição cumulativa da mortalidade a um ano dos doentes em função do tempo foram criados gráficos para os três intervalos de tempo definidos (sintomas-primeiro contacto médico, primeiro contacto médico-reperusão e sintomas-reperusão).

A análise da sobrevivência a um ano efetuou-se com o método de Kaplan-Meier, comparando os grupos através do teste *Log-rank*.

Realizou-se uma análise multivariada com a regressão de Cox, ajustada para confundidores que se revelaram estatisticamente significativos na análise univariada, para determinar se o tipo de admissão do doente constituía um preditor independente de mortalidade a um ano. Analisou-se o *Hazard Ratio* (*HR*) ajustado para confundidores, em conjunto com um intervalo de confiança (*IC*) de 95%.²¹

A relação entre o intervalo de tempo desde o primeiro contacto médico até à reperusão e a mortalidade a um ano foi avaliada como uma função contínua, através de uma regressão logística univariada (a mortalidade a um ano foi a variável dependente e o intervalo de tempo FMC-reperusão [em minutos] a variável independente).

Em todas as análises realizadas foram considerados estatisticamente significativos os resultados com valores de probabilidade $p < 0,05$, com exceção do teste Kolmogorov-Smirnov e teste de Levene, cujos pressupostos se consideraram cumpridos para valores de $p > 0,05$.¹⁸

Confidencialidade e considerações éticas

No decorrer deste estudo não se aplicaram questionários aos doentes. Assegurou-se a confidencialidade e o anonimato de todos os dados recolhidos através da atribuição de um código numa base de dados informatizada. Foi atribuído a cada doente do estudo um número identificativo (código), sendo que a correspondência entre o código e o participante do estudo foi registada num documento guardado somente pelo investigador principal.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (CESHB) e pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (SECVS) da Universidade do Minho – Escola de Medicina.

As Regras de Conduta Ética e de Boas Práticas foram garantidas para que fossem cumpridos os preceitos da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000, Washington 2002, Tóquio 2004, Seul 2008 e Fortaleza 2013), a Convenção sobre os Direitos do Homem e da Biomedicina, as orientações do *Council for International Organizations of Medical Sciences* e o Guia das Boas Práticas Clínicas (ICH, GCP).²²⁻²⁵

Resultados

Análise descritiva e inferencial

Características basais dos grupos em estudo

Na *Tabela 1* são apresentados os resultados da análise às características basais dos dois grupos em estudo, admissão direta e transferência inter-hospitalar. No que diz respeito às características sociodemográficas dos doentes, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. No entanto, é relevante salientar que, apesar de não se ter demonstrado significância estatística na diferença de idades entre os grupos em estudo ($M = 62,0$, $DP = 14$ versus $M = 61,0$, $DP = 13,3$; $t [1220] = 1,2$, $p = 0,239$, $g = 0,074$), numa análise ao subgrupo dos doentes com idade igual ou superior

Tabela 1 Características basais dos doentes em estudo

	AD (n = 452)	TI (n = 770)	Teste estatístico
<i>Caraterísticas clínicas</i>			
Idade	62,0 (14,0)	61,0 (13,3)	T (1,220) = 1,18, p = 0,239, g = 0,074
Idade ≥ 75 anos	96 (21,2)	141 (18,3)	X ² (1, N = 1,222) = 1,38, p = 0,240, φ = 0,036
Sexo masculino	365 (80,8)	588 (76,4)	X ² (1, N = 1,222) = 2,95, p = 0,086, φ = 0,051
Obesidade	81 (18,2)	129 (16,9)	X ² (1, N = 1,208) = 0,24, p = 0,621, φ = 0,016
Diabetes <i>mellitus</i>	85 (20,4)	165 (22,2)	X ² (1, N = 1,160) = 0,38, p = 0,536, φ = 0,020
Hipertensão arterial	227 (50,9)	395 (51,4)	X ² (1, N = 1,214) = 0,01, p = 0,904, φ = 0,005
Dislipidemia	210 (47,1)	343 (44,6)	X ² (1, N = 1,215) = 0,61, p = -0,437, φ = 0,024
Tabagismo (atual ou prévio)	241 (56,8)	384 (51,6)	X ² (1, N = 1,168) = 1,22, p = 0,097, φ = 0,050
Insuficiência renal crónica	9 (2,0)	11 (1,4)	X ² (1, N = 1,218) = 0,29, p = 0,593, φ = 0,022
<i>Antecedentes</i>			
EAM	30 (6,7)	54 (7,0)	X ² (1, N = 1,218) = 0,01, p = 0,913, φ = 0,006
ICP	25 (5,6)	37 (4,8)	X ² (1, N = 1,219) = 0,20, p = 0,653, φ = 0,017
CABG	4 (0,90)	7 (0,90)	X ² (1, N = 1,219) = 0,00, p > 0,999, * φ = 0,001
<i>Apresentação clínica</i>			
CK 4 na admissão	26 (5,8)	25 (3,2)	X ² (1, N = 1,222) = 3,87, p = 0,049, φ = 0,079
CK 4 máxima internamento	45 (10)	45 (5,8)	X ² (1, N = 1,222) = 6,47, p = 0,011, φ = 0,076
<i>Tipo de enfarte</i>			
Anterior	209 (46,2)	371 (48,2)	X ² (1, N = 1,222) = 0,36, p = 0,550, φ = 0,019
Inferior/lateral/posterior	243 (53,8)	399 (51,8)	X ² (1, N = 1,222) = 0,36, p = 0,550, φ = 0,019
<i>Características angiográficas</i>			
Doença multivaso	220 (48,7)	363 (47,1)	X ² (1, N = 1,222) = 0,21, p = 0,647, φ = 0,015
<i>Características ecográficas</i>			
FEVE ≤ 40% no internamento	144 (33,1)	274 (36,5)	X ² (1, N = 1,185) = 1,27, p = 0,259, φ = 0,035
<i>Doentes com idade ≥ 75</i>			
	(n = 96)	(n = 141)	
	82,7 (5,3)	80,8 (4,6)	t (183) = 2,93, p = 0,004, g = 0,39

Valores apresentados como n (%), média (desvio padrão) ou mediana (amplitude interquartil). AD - admissão direta; K - classe Killip; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FMC - primeiro contacto médico; TI - transferência inter-hospitalar.

* - teste exato de Fisher.

a 75 anos constatou-se que os doentes da AD eram mais velhos (M = 82,7, DP = 5,3 *versus* M = 80,8, DP = 4,6: t [183] = 2,9, p = 0,004, g = 0,39). Relativamente aos outros fatores de risco cardiovascular, como obesidade, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e insuficiência renal crónica, os dois grupos não diferiram de forma significativa. Também nos antecedentes de doença coronária e no tipo de enfarte com que os doentes se apresentaram não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.

Quanto à forma de apresentação, verificou-se que a proporção de doentes com classe de Killip IV (choque cardiogénico) à admissão era significativamente superior nos doentes com admissão direta no HB em comparação com os doentes com transferência inter-hospitalar (5,8% vs. 3,2%, X² [1, N = 1,222] = 5,43, p = 0,049, φ = 0,079). Também a proporção de doentes que desenvolveram choque cardiogénico durante todo o período de internamento foi superior no grupo da admissão direta (10% vs. 5,8%, X² [1, N = 1,222] = 6,47, p = 0,011, φ = 0,076). **Figura 1**

No que concerne às características angiográficas e ecocardiográficas não se identificaram diferenças significativas entre os doentes.

A **Figura 2** mostra a distribuição cumulativa dos doentes em função do tempo para os três intervalos de tempo

definidos (sintomas-primeiro contacto médico, primeiro contacto médico-reperusão e sintomas-reperusão). A sua análise permitiu constatar que o grupo de doentes da AD apresentou intervalos de tempo inferiores comparativamente aos doentes da TI, nomeadamente: quanto ao tempo desde o início dos sintomas até ao primeiro contacto médico (Mdn = 76,5, AIQ [40,3-150] vs. Mdn = 91,0, AIQ [50-180], U = 155.421, p = 0,002, r = 0,090), desde o primeiro contacto médico até à reperusão coronária (Mdn = 87,5, AIQ [69,0-114] vs. Mdn = 145, AIQ [115-199], U = 61.915, p < 0,001, r = 0,54) e, conseqüentemente, desde o início dos sintomas até à reperusão coronária (Mdn = 177, AIQ [125-265] vs. Mdn = 265, AIQ [188-400], U = 103.233, p < 0,001, r = 0,34).

Mortalidade durante o seguimento

Como se pode observar na **Tabela 2** no que diz respeito à mortalidade ao fim de um ano, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos (11,7% *versus* 9,2% X² [1, N = 1,222] = 1,70, p = 0,193, φ = 0,040). Também na mortalidade intra-hospitalar e na mortalidade após a alta os dois grupos não diferiram significativamente.

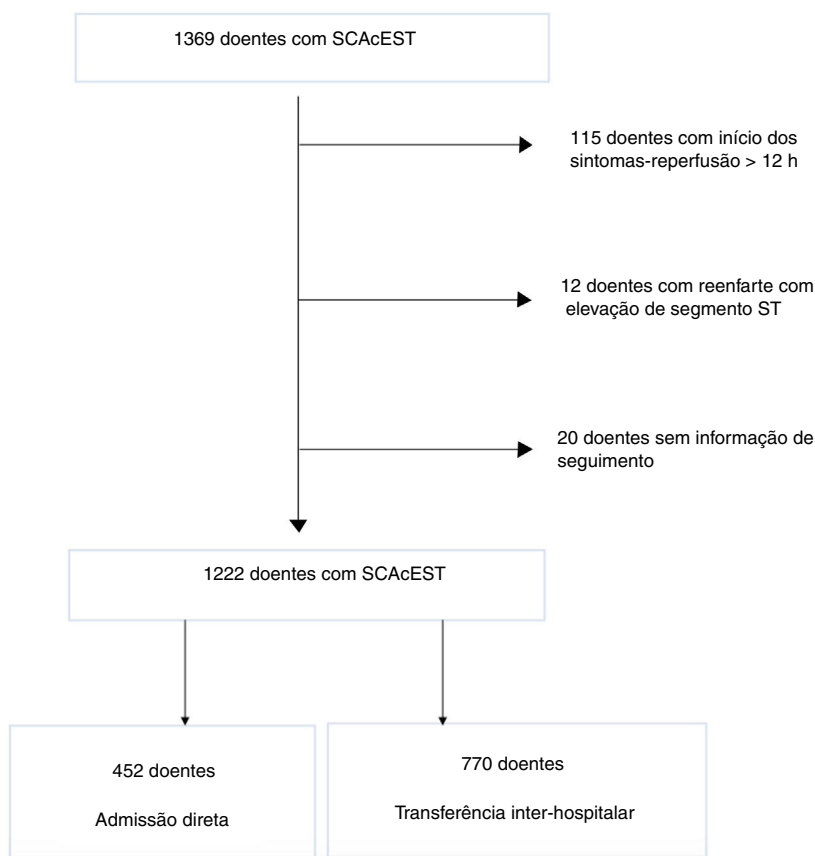


Figura 1 Fluxograma da população em estudo.

As curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência dos dois grupos, apresentadas na Figura 3, também não registaram diferenças significativas (*Log-rank* $p = 0,162$).

O tipo de admissão hospitalar não demonstrou ser um preditor independente de mortalidade a um ano na análise multivariada (HR = 0,99, IC 95% [0,63-1,55], $p = 0,946$), sendo esta última ajustada para confundidores que se revelaram significativos na análise univariada (Figura 3). Por sua vez, verificou-se que a idade (HR = 1,09, IC 95% [1,07-1,11], $p < 0,001$), a IRC (HR = 3,05, IC 95% [1,38-6,78] $p = 0,006$), a classe de Killip IV à admissão (HR = 11,2, IC 95% [6,35-19,8], $p < 0,001$) e o intervalo de tempo sintomas-reperusão (HR = 1,001, IC 95% [1,001-1,003], $p = 0,034$) tiveram impacto na mortalidade dos doentes a um ano, sendo preditores independentes.

Quando analisado como uma função contínua através de uma regressão logística univariada, o intervalo de tempo desde o primeiro contacto médico até à reperusão na população em estudo correlacionou-se inversamente com a mortalidade a um ano (*odds ratio* [OR]:1,003, IC 95% [1,002-1,005], $p < 0,001$) (Figura 4). Além disso, a análise da sua curva permitiu observar que o impacto na mortalidade aumentou de uma forma apenas ligeira durante os primeiros 210 minutos, ao contrário do que aconteceu daí para a frente.

Relativamente à relação entre o choque cardiogénico e a mortalidade, verificou-se que os doentes que desenvolveram choque cardiogénico durante o período de internamento apresentaram mortalidade superior a 60%

em ambos os grupos (62,2% versus 64,4%, $X^2 [1, N = 90] = 0$, $p > 0,999$, $\phi = 0,076$). Por outro lado, observa-se que a mortalidade a um ano ocorreu em 52,8% dos doentes que estiveram em choque cardiogénico durante o internamento no grupo da admissão direta e em 40,8% dos doentes do grupo da transferência inter-hospitalar ($X^2 [1, N = 124] = 1,31$, $p = 0,253$, $\phi = 0,119$) (Figura 5).

Discussão

No presente estudo, os resultados obtidos nos dois componentes do tempo total de isquemia (início dos sintomas-primeiro contacto médico e primeiro contacto médico-reperusão) podem ser considerados, de uma forma geral, aceitáveis. Verificou-se que, embora com diferenças estatisticamente significativas, os doentes de ambos os grupos são rápidos a recorrer ao sistema de saúde após o início dos sintomas, apresentando uma mediana de 76,5 minutos (40,3-150) o grupo da admissão direta e 910 minutos (50-180) o grupo da transferência inter-hospitalar (Figura 2-A). Estes resultados nas medianas não escondem que, sobretudo no último quartil, onde a demora é superior a 150 minutos e 180 minutos respetivamente no grupo AD e no grupo TI, haja uma parte significativa dos doentes a recorrer demasiado tarde ao sistema de saúde. Este é um ponto que urge melhorar, o que é possível fazer com a realização de extensas e repetidas campanhas de informação dirigidas à população,

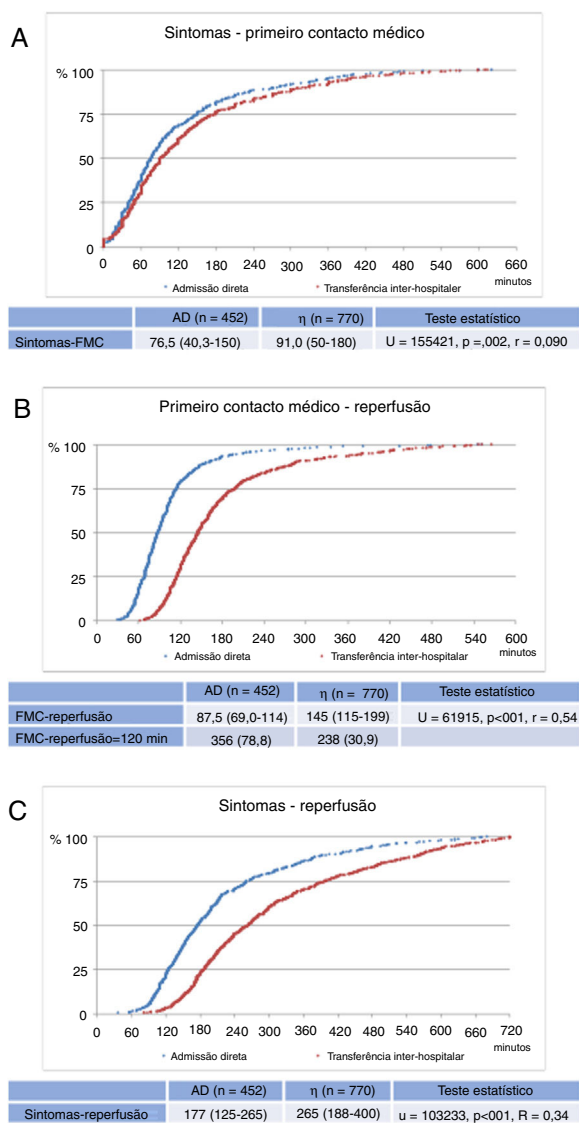


Figura 2 Distribuição cumulativa dos doentes de acordo com o intervalo de tempo; análise das diferenças em cada intervalo de tempo (em minutos) entre os grupos.

Valores apresentados como mediana (amplitude interquartil). AD - admissão direta; TI - transferência inter-hospitalar, FMC - primeiro contacto médico.

que alertem sobre os sinais e sintomas do enfarte agudo do miocárdio e sobre a atitude a ter nessa situação.^{8,26}

Quanto ao intervalo de tempo que decorre entre o primeiro contacto médico e a reperfusão, o grupo da admissão direta apresentou bons resultados com uma mediana de 87,5 minutos (69,0-114). Se considerarmos o tempo máximo recomendado pelos *guidelines*, que são 120 minutos, verificamos que 78,8% dos doentes foram tratados dentro deste limite temporal. Por outro lado, o grupo da transferência inter-hospitalar apresentou uma mediana de 145 minutos (115-199) para o tempo entre o primeiro contacto médico e a reperfusão e apenas 30,9% dos doentes foram tratados dentro do tempo máximo de 120 minutos preconizados pelas recomendações (Figura 2-B). Comparativamente com os resultados obtidos no grupo da admissão direta, estes resultados são modestos. No entanto, se considerarmos toda a logística necessária à transferência de um doente com EAMcEST, percebemos que um adicional de 56,5 minutos na mediana acaba por ser um resultado aceitável, relativamente ao que se tem publicado noutras séries.^{7,27-30} Neste particular, há vários pontos passíveis de melhoria e que se poderiam traduzir numa diminuição do tempo de resposta do sistema de saúde ao doente com EAMcEST. Os esforços para melhorar este tempo devem centrar-se em dois momentos: em primeiro lugar, o tempo entre o primeiro contacto médico e a reperfusão pode ser reduzido com um diagnóstico mais rápido do EAMcEST, associando-se a realização de ECG por técnicos de cardiopneumologia à triagem de Manchester em todos os doentes com dor torácica ou epigástrica.³¹ Em segundo lugar, nos hospitais sem laboratório de hemodinâmica, devem ser estabelecidos protocolos de transferência dos doentes com a disponibilização imediata de ambulâncias medicalizadas (próprias ou do sistema de emergência médica nacional), com médico e enfermeiro, capazes de transportar o doente diretamente para o laboratório de hemodinâmica em segurança e sem mais demoras (como as que acontecem atualmente com a chamada de uma ambulância, disponibilização de profissionais a prestar serviço na urgência desses hospitais, entre outras).¹⁰ Adicionalmente, as já referidas campanhas à população ensinariam aos doentes que, perante os sinais e sintomas de enfarte, devem ligar diretamente o 112 e desta forma contornar os hospitais sem laboratório de hemodinâmica com ganhos enormes em termos de tempo total de isquemia.^{8,26}

Tabela 2 Mortalidade durante o seguimento

	AD (n = 452)	TI (n = 770)	Teste estatístico
Mortalidade			
intra-hospitalar	27 (6)	33 (4,3)	$\chi^2 (1, N = 1222) = 1,40, p = 0,238, \varphi = 0,038$
30 dias	33 (7,3)	44 (5,7)	$\chi^2 (1, N = 1222) = 0,96, p = 0,327, \varphi = 0,032$
6 meses	42 (9,3)	61 (7,9)	$\chi^2 (1, N = 1222) = 0,53, p = 0,468, \varphi = 0,024$
1 ano	53 (11,7)	71 (9,2)	$\chi^2 (1, N = 1222) = 1,70, p = 0,193, \varphi = 0,040$
Mortalidade após a alta			
30 dias	6 (1,4)	11 (1,5)	$\chi^2 (1, N = 1162) = 0,00, p > 0,999, \varphi = 0,003$
6 meses	15 (3,5)	28 (3,8)	$\chi^2 (1, N = 1162) = 0,01, p = 0,942, \varphi = 0,007$
1 ano	26 (6,1)	38 (5,2)	$\chi^2 (1, N = 1162) = 0,31, p = 0,576, \varphi = 0,020$

Valores apresentados como n (%).

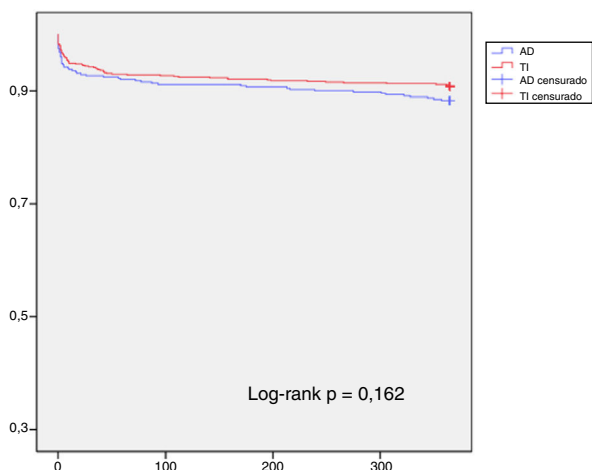


Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência a um ano. AD: admissão direta, IT: transferência inter-hospitalar.

A soma do tempo gasto na transferência inter-hospitalar ao tempo total de isquemia tornaria expectável um aumento da mortalidade nesse grupo de doentes. No entanto, na população em estudo, a transferência inter-hospitalar não teve impacto na mortalidade ao fim de um ano, não se tendo

registado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (11,7% versus 9,2%, $p = 0,193$). Pensamos que a principal explicação para este facto reside nas importantes diferenças entre os dois grupos relativamente à classe de Killip IV à admissão. Efetivamente, o grupo da admissão direta apresentou quase o dobro da frequência relativamente ao grupo da transferência inter-hospitalar (5,8% versus 3,2%, $p = 0,049$) (Tabela 1). Este é um achado inesperado tendo em conta a ausência de diferenças nas características basais das duas populações. Embora não disponhamos de dados concretos em que nos possamos apoiar, é possível que esta diferença tenha resultado de um grupo de doentes graves com EAMcEST que recorreu a hospitais sem laboratório de hemodinâmica e que entrou em choque e morreu, antes de transferência se efetuar ou mesmo durante a transferência, mas antes de chegarem ao laboratório de hemodinâmica. Estes doentes, não sendo contabilizados, podem ter constituído uma forma de seleção positiva do grupo da transferência inter-hospitalar, pelo que a classe de Killip IV à admissão e a mortalidade poderão estar subestimadas neste grupo.

Um dado que suporta esta hipótese vem da análise multivariada (Tabela 3), em que se verificou que o principal preditor para a mortalidade a um ano foi exatamente a classe Killip IV à admissão (HR = 11,2, IC 95% [6,35-19,8],

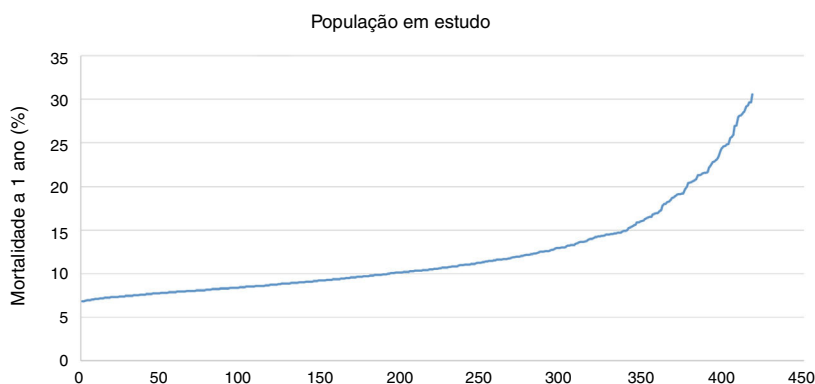


Figura 4 Relação entre o intervalo de tempo desde o primeiro contacto médico até à reperfusão e a mortalidade a um ano.

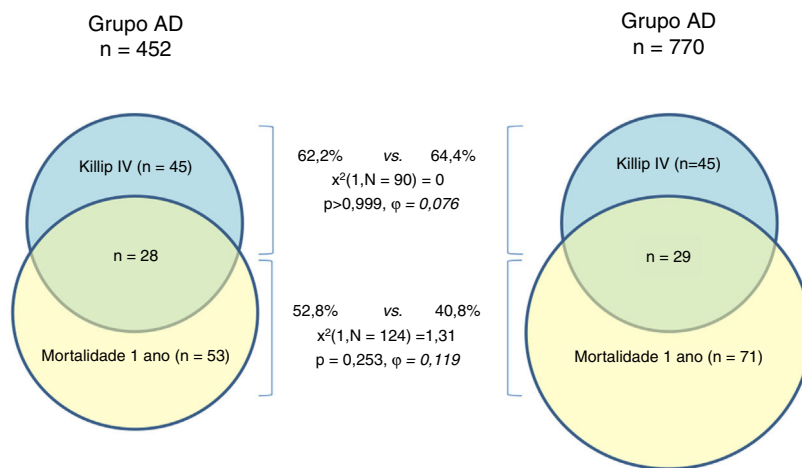


Figura 5 Relação entre a mortalidade ao fim de um ano e a presença de classe Killip IV durante o internamento. Valores apresentados como n (%).

Tabela 3 Análise multivariada ajustada para confundidores

Variáveis analisadas	HR	IC 95%	Valor de p
Transferência inter-hospitalar	0,99	0,63-1,55	0,946
Idade	1,09	1,07-1,11	< 0,001
Sexo masculino	1,09	0,66-1,79	0,737
Insuficiência renal crónica	3,05	1,38-6,78	0,006
Diabetes <i>mellitus</i>	1,25	0,77-2,03	0,377
Fumador	1,16	0,68-2,20	0,586
Hipertensão arterial	0,88	0,55-1,41	0,592
Doença multivaso	1,08	0,70-1,65	0,735
Classe Killip 4 na admissão	11,2	6,35-19,8	< 0,001
FEVE \leq 40% no internamento	3,02	1,91-4,76	< 0,001
Tempo sintomas-reperusão	1,001	1,001-1,003	0,034

FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo, min-minutos.

$p < 0,001$). Outro dos preditores da mortalidade a um ano foi a idade e embora esta não difira em termos globais nos dois grupos, no subgrupo de doentes com idade ≥ 75 anos essa diferença assume significado estatístico, sendo maior no grupo da admissão direta (Tabela 1). Isto pode também ajudar a explicar a ausência de diferenças na mortalidade ao fim de um ano nos dois grupos.

Finalmente, importa referir que o atraso no tratamento dos doentes com EAMcEST e a sua repercussão na mortalidade tem sido objeto de estudo e alvo de análise de muitos grupos/programas de angioplastia primária com resultados contraditórios entre si.^{10,11,27} Embora o conceito «tempo é miocárdio» seja muito importante e os *guidelines* atuais recomendem fortemente que o tempo que decorre entre o primeiro contacto médico e a reperusão seja inferior a 120 minutos, os benefícios da ICPp para além deste limite são reais.³¹⁻³⁴ Por outro lado, dados provenientes de instituições com alto volume de angioplastias primárias e sistemas bem organizados de transporte dos doentes mostram que o atraso adicional devido à transferência inter-hospitalar pode ter efeitos mínimos no prognóstico dos doentes.³⁵ Dadas as especificidades geográficas e rodoviárias da região do Minho (em que os hospitais referenciadores estão muito próximos do laboratório de hemodinâmica do Hospital de Braga e todos estão servidos por autoestradas), os atrasos que se verificam na transferência inter-hospitalar podem não ser tão elevados como noutras regiões¹² e por isso não terem tanto impacto na mortalidade global ao fim de um ano. A corroborar esta ideia, está a análise do gráfico que avalia a relação entre o intervalo de tempo desde o primeiro contacto médico até à reperusão e a mortalidade a um ano (Figura 4). Aqui, vemos que a mortalidade prevista aumentou de forma ligeira durante os primeiros 210 minutos e de forma mais significativa daí para a frente. Podemos assim pensar que o tempo adicional introduzido pela transferência inter-hospitalar pode ter tido um impacto mínimo na mortalidade dos doentes que efetivamente chegaram ao laboratório de hemodinâmica para a realização de uma ICPp ($p < 0,5\%$ na mortalidade ao fim de um ano).

A análise da relação que se estabeleceu entre a mortalidade ao fim de um ano e a presença da classe de Killip IV durante o internamento (Figura 5) permite verificar que mais de metade da mortalidade do grupo da AD ocorreu

em doentes que estiveram em choque cardiogénico durante o internamento. No grupo da transferência inter-hospitalar esse valor foi mais baixo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (52,8 vs. 40,8%, $p = 0,253$). Outro dado que surgiu da análise dos resultados foi a elevada mortalidade dos doentes em choque, que ultrapassou os 60% em ambos os grupos (62,2% *versus* 64,4%, $p > 0,999$) (Figura 5). Sendo valores dentro do que está descrito na literatura, não deixam de ser preocupantes.^{36,37} Neste grupo de doentes não basta realizar uma ICPp com sucesso. Trata-se de doentes muito instáveis, que frequentemente pioram no imediato com a realização da ICPp e que requerem um acompanhamento muito apertado. Dado o seu altíssimo risco e disfunção multiorgânica que frequentemente apresentam, necessitam de um conjunto de tratamentos (como sistemas de suporte circulatório, ventilação mecânica, técnicas de substituição renal, entre outros) e estratégias terapêuticas multidisciplinares, que aplicadas precocemente, poderão ajudar a diminuir esta elevada mortalidade.^{12,38}

Apesar de ser o estudo com maior número de doentes e abrangendo o maior espaço temporal publicado em Portugal no contexto de EAMcEST, existem várias limitações a serem consideradas na sua interpretação. Em primeiro lugar, este foi um estudo observacional e retrospectivo realizado num único laboratório de hemodinâmica e, portanto, tem as limitações e os vieses inerentes aos estudos retrospectivos unicêntricos. Em segundo lugar, não foi possível obter mortalidade cardiovascular; a mortalidade analisada é a mortalidade total e não se pode excluir que alguns dos doentes possam ter morrido de causas não relacionadas com o EAMcEST. Em terceiro lugar, e como já referido, a ausência de dados sobre os doentes admitidos nos hospitais referenciadores, mas também no HB, que morreram antes de chegar ao laboratório de hemodinâmica dificulta a interpretação dos dados relativos à classe de Killip e à mortalidade. Por último, estes resultados foram obtidos na região do Minho e, dadas as suas especificidades geográficas, rodoviárias e sociodemográficas, não são generalizáveis para o resto do país.

Conclusão

Pode-se dizer que o programa de angioplastia primária do Minho funcionou, durante os cinco anos em análise, com

resultados aceitáveis do ponto de vista do tempo que os doentes demoram a ser tratados.

A maior parte dos doentes submetidos a angioplastia primária no laboratório de hemodinâmica do Hospital de Braga é proveniente de outras instituições hospitalares da região. Embora o tempo despendido na sua transferência atrase de forma significativa o momento da reperfusão, esse atraso não foi suficiente para provocar aumento da mortalidade ao fim de um ano. No entanto, a diferença estatisticamente significativa observada na percentagem de doentes que são admitidos em Killip IV, em dois grupos com características basais tão semelhantes, leva-nos a pensar que alguns doentes dos hospitais referenciadores poderão ter morrido antes da sua chegada ao laboratório de hemodinâmica e desta forma terem influenciado a mortalidade do grupo da transferência inter-hospitalar.

São ainda identificados os pontos menos positivos em todo o processo, que decorre desde o início dos sintomas até à reperfusão, e abordadas as soluções que os podem contornar.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. 2017 [acesso 26/06/2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
3. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–619.
4. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. European Heart Network [Internet]. 2017;11. Disponível em: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.
5. PORDATA. Óbitos por algumas causas de morte (%) [Internet] [acesso 27/07/2017]. Disponível em: [http://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](http://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758).
6. Bates E, Jacobs A. Time to Treatment in Patients with STEMI. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363:1–3.
7. Liebetau C, Szardien S, Rixe J, et al. Direct admission versus transfer of AMI patients for primary PCI. *Clinical Research in Cardiology*. 2011;100:217–25.
8. Pereira H, Pinto FJ, Calé R, et al. Stent for Life in Portugal: This initiative is here to stay. 2014;33:363–7.
9. Barge-Caballero E, Vázquez-Rodríguez J, Estévez-Loureiro R, et al. Primary Angioplasty in Northern Galicia: Care Changes and Results Following Implementation of the PROGALIAM Protocol. 2012;65:341–9.
10. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: The Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *European Heart Journal*. 2008;29:1834–42.
11. Kawecki D, Gierlotka M, Morawiec B, et al. Direct Admission Versus Interhospital Transfer for Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*. 2017;10:438–47.
12. Pereira H, Pinto FJ, Calé R, et al. The Stent for Life initiative: Factors predicting system delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:681–90.
13. Pereira H, Calé R, Pinto FJ, et al. Factors influencing patient delay before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: The Stent for life initiative in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:409–21.
14. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1967 October;20:457–64.
15. Field A, Miles J, Field Z. *Discovering Statistics Using SPSS*, 81. Sage Publications, Ltd; 2013.
16. Kim H. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38:52–4.
17. Pallant J. *SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using SPSS for Windows (Version 12)*., 36. Allen & Unwin.; 2007.
18. P E. Effect Size Calculators [Internet]. 2009 [acesso 21/11/2017]. Disponível em: <https://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizefaqs/calculator/calculator.html>.
19. Cohen J. A Power Primer. *Psychological Bulletin*. 1992;112:155–9.
20. Chan Y. Biostatistics 203, survival analysis. *Singapore Med J*. 2004;45:249–56.
21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of American Medical Association*. 2013;310:2191–4.
22. Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano Face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e da Biomedicina (Conselho da Europa 1997). Resolução da Assem da República no 1/2001, Diário da República - I Série A, no 2, 3 Janeiro 2001.
23. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Int Ethical Guidel Biomed Res Involv Hum Subj Geneva, Switz CIOIMS*, 1993.
24. Good Clinical Practice, European Medicines Agency, 2000.
25. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen CJ, et al. Effect of treatment delay on outcomes in patients with acute myocardial infarction transferred from community hospitals for primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2002;89:1243–7.
26. Terkelsen C, Sørensen J, Maeng M, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2010;304:763–71.
27. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation - The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Soci. *Eur Heart J*. 2017;1–66.
28. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A Regional System to Provide Timely Access to Percutaneous Coronary Intervention for ST-elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116:721–8.
29. Le May MR, Wells GA, So DY, et al. Reduction in Mortality as a Result of Direct Transport From the Field to a Receiving Center for Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1223–30.
30. Hemradj V, Ottervanger P, Hof A, et al. Cardiogenic Shock Predicts Long-term Mortality in Hospital Survivors of STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. 2016;39:665–9.
31. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial

- Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4.).
32. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019–25.
 33. Boersma E, TPCA vs. T (PCAT)-2 TCG. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779–88.
 34. Zijlstra F, van't Hof AW, Liem AL, et al. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 1997;78:333–6.
 35. Instituto Nacional de Emergência Médica. Seja mais rápido que um enfarte [Internet] [acesso 05/12/2017]. Disponível em: <http://www.inem.pt/2017/06/05/destaques-1/>.
 36. Khalid L, Dhakam S. A Review of Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reviews*. 2008;4:34–40.
 37. Flaherty MP, Khan AR, O'Neill WW. Early Initiation of Impella in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock Improves Survival: A Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10:1805–6.
 38. Vetrovec GW. Hemodynamic Support Devices for Shock and High-Risk PCI: When and Which One. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(10.).