

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

**Valorização dos Marcadores Cardíacos no Serviço
de Urgência, no Síndrome Coronário Agudo**

Teresa Manuel Batista Mendes

Orientador:

Prof. Doutora Maria do Rosário Caeiro Martins

Dr. Jose Luis Grañeda

Dra. Ana Rita Santos

Agradecimentos

Desejo expressar o meu mais sincero agradecimento,

À Prof. Doutora Maria do Rosário Martins, que desde logo aceitou a orientação deste trabalho. Obrigada pela partilha de conhecimento, pela disponibilidade e apoio revelados ao longo deste trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Gusmão, Director do Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora, que me recebeu da melhor forma no serviço. Obrigada por ter apostado neste trabalho.

Ao Dr. Jose Luis Grañeda, meu orientador no Serviço de Patologia Clínica, pela troca de conhecimentos, interesse que demonstrou no tema e por todas as sugestões feitas ao longo do trabalho.

À Dra. Ana Rita Santos, agradeço a forma como me recebeu e me colocou à vontade no Serviço de Cardiologia. Também agradeço toda a disponibilidade, simpatia e amizade durante a realização deste trabalho.

A todos os Profissionais de Saúde dos Serviços de Patologia Clínica e Cardiologia.

Ao Doutor Henrique Vicente, pelo apoio em várias etapas desta dissertação, pela disponibilidade, dedicação e simpatia sempre demonstradas.

Aos meus amigos, ao Zé Miguel.

Aos meus Pais. Obrigada por tudo

Valorização dos Marcadores Cardíacos no Serviço de Urgência, no Síndrome Coronário Agudo

Resumo

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e incapacidade nos países desenvolvidos.

O Síndrome Coronário Agudo (SCA) é uma condição médica caracterizada pela existência de isquémia miocárdica, incluindo a angina instável e o enfarte agudo do miocárdio.

Os marcadores cardíacos, Troponina I, Creatinina cinase MB *massa* e Mioglobina, são fundamentais no diagnóstico de SCA, complementando a clínica e a avaliação do electrocardiograma.

Este estudo decorreu no Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora e inclui pacientes com análise de Troponina I, Creatina cinase MB *massa* e Mioglobina, dos Serviços de Urgência e de Cardiologia, com o objectivo de valorizar a sua utilização no diagnóstico de SCA.

A Troponina I apresentou-se como o marcador mais sensível no diagnóstico de SCA, sendo actualmente o marcador implementado na triagem de pacientes. Outros marcadores, como a copeptina, têm sido estudados no sentido de auxiliar o diagnóstico deste síndrome

Palavras-chave: Diagnóstico; Marcadores cardíacos, Miocárdio; Síndrome Coronário Agudo;

Assessment of Cardiac Markers in the Emergency Department in Acute Coronary Syndrome

Abstract

Acute Coronary Syndrome (ACS) is the major cause of death and disability worldwide. ACS refers to a spectrum of clinical presentations with myocardial ischemia including unstable angina and myocardial infarction.

Diagnosis of ACS relies, besides clinical symptoms and electrocardiographic findings, primarily on biomarker levels.

Markers of myocardial necrosis such as cardiac Troponin I(TNI) and Creatine Kinase MB *mass* (CK-MB *mass*) are the gold standard in detection of ACS, and their use is recommended by current guidelines

This study was conducted at the Pathology Department, in Hospital do Espírito Santo and includes analysis of patients with TN I, CK MB *mass* and Myoglobin admitted on the emergency room or hospitalized on the Cardiology Department, with the aim of assessment their use in diagnosing SCA.

Cardiac Troponin I provides excellent sensitivity in the ACS diagnosis. Other markers such as copeptin have been studied in order to aid the diagnosis of this syndrome.

Keywords: Acute coronary syndrome; Cardiac markers; Diagnosis; Myocardial ischemia.

Índice Geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice Geral	ix
Índice de Figuras	xiii
Índice de Tabelas	xvii
Notação	xix
I. Introdução.....	1
1. O laboratório de Bioquímica Clínica	3
1.1. Caracterização da Entidade Acolhedora	3
1.2. Processo Analítico em Bioquímica Clínica	3
1.3. Controlo de qualidade	5
2. O Síndrome Coronário Agudo	7
2.1. Anatomia e Fisiologia do Coração	7
2.2. Caracterização de Síndrome Coronário Agudo.....	8
2.3. Epidemiologia	9
2.4. Etiologia.....	11
2.5. Factores de risco	12
3. Os Marcadores Bioquímicos de SCA	13
3.1. Creatina cinase (EC 2.7.3.2).....	13
3.2. Troponinas.....	14
3.3. Mioglobina	16
3.4. Estratificação de Risco e Diagnóstico de SCA.....	16

4. Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados e <i>Data Mining</i>	20
4.1 – Descoberta de conhecimento em bases de dados.....	21
4.2 – <i>Data mining</i>	23
4.3 – Modelos e técnicas de <i>Data Mining</i>	24
4.3.1 – Árvores de decisão.....	25
4.3.2 – Avaliação dos modelos.....	28
II. Parte Experimental	33
1. Problemática	35
2. Objectivos	36
3. Metodologia.....	36
3.1. População em estudo	36
3.2. Parâmetros em estudo.....	37
3.3. Técnicas e Métodos.....	38
3.4. Análise de dados	39
3.5. Organigrama.....	42
3.6. Procedimento Experimental	43
3.6.1. Colheita e preparação das amostras	43
3.6.2. Doseamento dos marcadores cardíacos	43
3.6.3. Controlo de Qualidade.....	43
3.7. Material, reagentes e equipamento.....	43
4. Resultados e Discussão	45
4.1. Serviço de Urgência.....	45
4.1.1. Características gerais da população em estudo	45
4.1.2. Características da população com SCA	49
4.1.3. Estudo estatístico dos parâmetros bioquímicos no SCA.....	50
4.1.4. Análise do desempenho dos marcadores cardíacos.....	54
4.1.5. Árvores de Decisão	62
4.2. Serviço de Cardiologia.....	67

4.2.1. Características gerais da população em estudo	67
4.2.2. Estudo estatístico dos parâmetros bioquímicos no SCA.....	70
5. Conclusões Finais e Perspectivas Futuras	77
III. Referências Bibliográficas.....	79
ANEXOS.....	90

Índice de Figuras

Figura 1 – Indicadores do Controlo de Qualidade Externo	6
Figura 2 – Camadas da parede cardíaca	8
Figura 3 – Fluxograma de caracterização de SCA.....	9
Figura 4 – Distribuição da doença coronária isquémica no mundo, no ano de 2004...	10
Figura 5 – Processo de formação de aterosclerose	11
Figura 6 – Distribuição subcelular dos marcadores bioquímicos numa célula do músculo cardíaco.....	13
Figura 7 – Reacção química de formação da fosfocreatina a partir da creatina.	14
Figura 8 – Representação esquemática do complexo troponina- tropomiosina-actina	15
Figura 9 – Estrutura tridimensional da Mioglobina	16
Figura 10 – Fluxograma de decisão num episódio de suspeita de SCA.....	17
Figura 11 – Evolução da libertação dos marcadores cardíacos na corrente sanguínea com o tempo, depois de episódio de EAM	18
Figura 12 – Processo de descoberta de conhecimento em bases de dados.....	22
Figura 13 – Validação cruzada com dez iterações.....	29
Figura 14 – Comparação do desempenho de dois modelos baseada na área sob a curva ROC.....	32
Figura 15 – Esquema tipo da reacção de quantificação dos marcadores cardíacos. ...	39
Figura 16 – Organigrama do estudo.	42
Figura 17 – Distribuição do número de pacientes admitidos no Serviço de Urgência .	45
Figura 18 – Distribuição da percentagem de pacientes diagnosticados com SCA e com outros diagnósticos, na admissão no SU	46

Figura 19 – Distribuição das frequências de idades e das faixas etárias dos pacientes da população estudada no SU.....	47
Figura 20 – Distribuição dos pacientes da população estudada no SU, por faixa etária e diagnóstico final.	48
Figura 21 – Distribuição da população estudada no SU, por sexo (%).....	48
Figura 22 – Percentagem de pacientes com diagnóstico de SCA.	49
Figura 23 – Histograma da variável Troponina I com a respectiva representação da curva de normalidade	50
Figura 24 – Histograma da variável CK-MB massa com a respectiva representação da curva de normalidade	51
Figura 25 – Histograma da variável Mioglobina com a respectiva representação da curva de normalidade	52
Figura 26 – Histograma de outros marcadores importantes no SCA.....	52
Figura 27- Medidas de desempenho dos marcadores, em pacientes admitidos no SU	55
Figura 28 – Sensibilidade e Especificidade dos marcadores TNI, CK-MB <i>massa</i> e MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU	56
Figura 29 – Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores TNI, CK-MB <i>massa</i> e MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU.....	58
Figura 30 – Sensibilidade e Especificidade dos marcadores TNI + CK-MB <i>massa</i> , TNI + MIO, CK-MB <i>massa</i> + MIO e TNI + CK-MB <i>massa</i> + MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU.....	59
Figura 31 – Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores TNI + CK-MB <i>massa</i> , TNI + MIO, CK-MB <i>massa</i> + MIO e TNI + CK-MB <i>massa</i> + MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU.	60
Figura 32 – Curvas ROC e áreas sob as curvas correspondentes.....	61

Figura 33 – Esquema da estratégia utilizada no pré-processamento dos dados.....	63
Figura 34 – Extracto da Árvore de decisão para o diagnóstico de SCA	65
Figura 35 – A- Histograma das frequências de idades dos pacientes com diagnóstico de SCA internados no Serviço de Cardiologia. B- Distribuição dos pacientes do internamento por faixas etárias.....	67
Figura 36 – Frequência de pacientes do internamento, por faixa etária e por sexo.....	68
Figura 37 – História médica prévia ao evento em estudo.....	69
Figura 38 – Histogramas de concentração do marcador TNI (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento.....	70
Figura 39 – Histogramas de concentração do marcador CK-MB massa (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento	71
Figura 40 – Histogramas de concentração do marcador Mioglobina (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento.....	72
Figura 41 – Distribuição de pacientes com solicitações de análise de marcadores cardíacos (%) nos períodos de admissão (SU).....	75

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Alguns dos factores de risco de SCA.	12
Tabela 2 – Etapas do processo de descoberta de conhecimento em bases de dados	23
Tabela 3 – Tarefas e técnicas usadas no processo de data mining	25
Tabela 4 – Matriz de Coincidências 3 × 3.....	30
Tabela 5 – Matriz de Coincidências para um Modelo de Diagnóstico de uma Patologia.	30
Tabela 6 – Medidas de desempenho de um modelo.....	31
Tabela 7 – Relação entre os valores da área sob a curva ROC e o poder discriminativo de um modelo de classificação.....	32
Tabela 8 – Valores de normais de referência dos marcadores cardíacos de diagnóstico de SCA.....	37
Tabela 9 – Distribuição do número de pacientes por faixa etária (N), frequência de pacientes com SCA e percentagem de pacientes com diagnóstico de SCA por faixa etária.	49
Tabela 10 – Valores da área sob a curva ROC para os marcadores TNI, CK-MB <i>massa</i> e MIO.....	62
Tabela 12 – Extracto do conjunto de regras de SCA obtido para o modelo.	66
Tabela 13 – Características gerais da população do internamento no Serviço de Cardiologia com SCA.....	74

Notação

ACC – Colégio Americano de Cardiologia, do inglês *American College of Cardiology*

AHA – Associação Americana do Coração, do inglês *American Heart Association*

AI – Angina Instável

AUC – Área sob a curva, do inglês *Area Under Curve*

BD – Base de Dados

CABG – Cirurgia de Revascularização Coronária, do inglês *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*

CK – Creatina cinase

CK- MB – Creatina cinase MB

CK-MB massa – Creatina cinase MB massa

CQE – Controlo de Qualidade Externo

CQI – Controlo de Qualidade Interno

DCBD – Descoberta de Conhecimento em Base de Dados

DM – *Data Mining*

EAM – Enfarte Agudo do miocárdio

EAMSST – Enfarte Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST

EAMST – Enfarte Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento S

ECCLS – *European Council for Clinical and Laboratory Standards*

ECG – Electrocardiograma

ESC – Colégio Europeu de Cardiologia, do inglês *European Society of Cardiology*

HTA – Hipertensão Arterial

IPAC – Instituto Português de Acreditação

ISO – Organização Internacional para a Padronização do inglês *International Organization for Standardization*

MIO – Mioglobina

NCCLS – Comissão Nacional de Padrões para Laboratórios Clínicos, inglês *National Committee for Clinical Laboratory Standards*

NETSIG-CI – Sistema informático de gestão interna do Hospital do Espírito Santo.

PTCA – Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea, do inglês *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*

RLU – Unidades relativas de luz, do inglês *relative light unit*

ROC – *Receiver Operating Characteristics*

SCA – Síndrome Coronário Agudo

SEQC – Sociedade Espanhola de Bioquímica Clínica e Patologia Molecular

SU – Serviço de Urgência

TNC – Troponina C

TNI – Troponina I

TNT – Troponina T

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

WHF – Fundação mundial de saúde, do inglês *World Health Foundation*

WHO – Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

I. Introdução

1. O laboratório de Bioquímica Clínica

1.1. Caracterização da Entidade Acolhedora

O Hospital do Espírito Santo de Évora EPE (HESE EPE) é um hospital público geral integrado na rede do Serviço Nacional de Saúde da Região Alentejo, e que actua ao nível da prestação de cuidados de saúde a utentes do Distrito de Évora. Este hospital dá resposta às necessidades de cuidados de saúde diferenciados da população, e por isso é fundamental a contínua garantia de padrões elevados de desempenho, em tempo útil e adequados à população a que dá assistência.

Os serviços de saúde de que dispõe encontram-se divididos em serviços de acção médica e serviços de diagnóstico e terapêutica e distribuem-se por trinta e seis especialidades e cento e sessenta e três sub-especialidades médicas.

O serviço de Patologia Clínica é o Laboratório Médico central na área da Patologia Clínica no Distrito de Évora, prestando apoio ao diagnóstico, prognóstico e acompanhamento dos pacientes pertencentes ao distrito. Este serviço realiza ensaios nas áreas de: Hematologia, Bioquímica, Imunologia, Microbiologia e Biologia Molecular. No ano de 2011 realizaram cerca de 1.441.872 análises clínicas, sendo 144.795 classificadas de urgentes (NETSIG-CI).

1.2. Processo Analítico em Bioquímica Clínica

A Bioquímica Clínica estuda os aspectos bioquímicos do organismo humano e da aplicação dos métodos bioquímicos de laboratório para o diagnóstico, monitorização e investigação de uma patologia a partir de amostras de pacientes. Constitui uma das áreas das Ciências da Saúde, sendo um meio complementar de diagnóstico imprescindível, para confirmar ou excluir diagnósticos, na ausência de sinais ou sintomas clínicos; auxiliar a escolha, optimização e monitorização de tratamentos; avaliar prognósticos e testar a eficácia e a toxicidade de novos fármacos (Burtis et al., 2008)

Para a execução dos testes bioquímicos, a maior parte dos laboratórios de análises clínicas possuem métodos automatizados e aparelhos automáticos sofisticados, os auto-analisadores, que permitem a realização de diversos testes numa

única amostra biológica e obter os resultados num curto espaço de tempo (Fischbach and Dunning, 2009).

Em Bioquímica Clínica, a análise de uma amostra deve ser realizada no menor tempo possível, contudo obedecendo a um processo que vai desde a solicitação da análise até à recepção dos resultados. Este processo compreende várias etapas: colheita, transporte do material biológico, triagem, análise, controlo de qualidade, obtenção e interpretação dos resultados (Gaw et al., 2008).

Toda a amostra de material biológico recolhida para o uso em testes bioquímicos é designada normalmente de espécime. Os dois espécimes mais analisados no laboratório de Bioquímica Clínica são o sangue e a urina. Outros espécimes também analisados são as fezes; a saliva; os fluídos espinal, sinovial, amniótico, pleural, pericardial e gástrico; e vários tipos de tecidos sólidos como cálculos renais, biliares e células específicas (Burtis et al., 2008)

O sangue para análise pode ser colhido de veias, artérias ou vasos capilares. O sangue venoso é normalmente o espécime escolhido, o qual é obtido pelo método de punção venosa. Para obtenção do sangue capilar é usada a punção dérmica e para o sangue arterial é usada a punção arterial (Burtis et al., 2008).

Deve-se ter em conta o historial do paciente na preparação da colheita. Este deverá estar em jejum, uma vez que os valores de referência são frequentemente baseados nesta condição. Deve também ser tido em conta no historial do paciente uma eventual medicação em curso (anticoagulantes, antidiabéticos, antihipertensivos, antibióticos, etc.) (Fischbach and Dunning, 2009).

A colheita é efectuada com agulha e seringa estéril para tubos adequados e identificados com os dados do paciente (número de identificação, nome e código de barras) e com a hora e a data da colheita permitindo assim que a amostra esteja identificada em todas as fases do processo analítico. Os tubos variam em tamanho e conteúdo, o qual pode ter a função de prevenir a coagulação ou preservar algum componente do sangue a ser analisado (Burtis et al., 2008)

Após a recolha a amostra pode ser testada como sangue total, plasma ou soro. Alguns testes efectuam-se em amostras de sangue total, mas na maioria das análises é utilizado soro ou plasma. O plasma é o sobrenadante obtido após a centrifugação (2000 g durante 10 minutos) de uma amostra de sangue previamente colhida para um tubo de ensaio com anticoagulante. Pelo contrário, o soro é o sobrenadante obtido ao centrifugar (1500 g durante 15 minutos) uma amostra de sangue previamente colhida para um tubo de ensaio sem anticoagulante e deixada a coagular à temperatura ambiente durante cerca de 20 minutos. Em análises de urgência os testes são realizados habitualmente em amostras de plasma (Baynes and Dominiczak, 2009).

Neste trabalho utilizaram-se amostras de plasma na quantificação dos marcadores cardíacos. Para tal, o sangue foi previamente colhido para um tubo de ensaio com anticoagulante (heparinato de lítio ou EDTA).

1.3. Controlo de qualidade

De forma a garantir a qualidade dos resultados analíticos no laboratório é necessário seguir um conjunto de procedimentos normalizados e sistemáticos em todos os passos do processo analítico: recolha, identificação e transporte do material biológico, triagem, análise e interpretação de resultados. A normalização dos testes implica a utilização de controlos de qualidade internos e externos. No controlo de qualidade interno (CQI) podem ser realizados controlos diários aos parâmetros analisados, utilizando amostras biológicas de concentrações conhecidas e estáveis. Realiza-se o controlo de qualidade interno sempre que há substituição dos reagentes; mudança para um novo lote de reagentes e quando há reajustes nos valores de controlo. No controlo de qualidade externo (CQE), os laboratórios participam em programas de controlo nacionais e/ou internacionais de entidades exteriores, onde são efectuados ensaios com amostras biológicas de concentrações desconhecidas, cujo resultado é depois comparado com a média de todos os valores analíticos enviados pelos laboratórios participantes nesses programas. Os laboratórios participantes partilham entre si metodologias, instrumentos e reagentes (McPherson and Pincus, 2011).

O NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) e o ECCLS (*European Council for Clinical and Laboratory Standards*) criaram um conjunto de normas internacionais de controlo de qualidade denominadas de ISO (*International Organization for Standardization*). Estas normas incidem em requisitos de qualidade, tais como: a precisão, a exactidão e os intervalos de referência. A precisão refere-se à reprodutibilidade e repetibilidade de um método analítico e a exactidão define a proximidade do valor medido ao valor real. Os intervalos de referência estabelecem-se normalmente com base nos valores analíticos encontrados para 95% ou 99% de indivíduos saudáveis. Na prática não existe um limite exacto de distinção entre um indivíduo saudável e um indivíduo não saudável, mas quanto mais um valor se distancie do limite de um determinado intervalo de referência, maior é a probabilidade de representar um estado patológico (Gaw et al., 2008).

A forma de garantir a qualidade recorre-se à certificação dos sistemas de gestão de qualidade. A certificação baseia-se no reconhecimento formal por uma

entidade externa, independente e acreditada no Instituto Português de Acreditação (IPAC) [1], de que o laboratório tem um sistema de gestão implementado e aplica as normas correspondentes. Através deste reconhecimento é emitido um certificado de acordo com a norma portuguesa ISO 9000: 2008.

A acreditação, desenvolvida pelo IPAC, consiste no reconhecimento formal de que uma entidade é competente tecnicamente para realizar acções de avaliação da conformidade, como ensaios, calibrações, inspecções e certificações. A acreditação difere da certificação por exigir, para além de um sistema de qualidade, competência técnica para garantir a fiabilidade dos resultados das actividades acreditadas. A norma NP EN ISO/IEC 17025 estabelece as condições de acreditação dos laboratórios de ensaio e calibração e a norma NP EN ISO 15189 estabelece as condições de acreditação dos laboratórios médicos de análises.

O laboratório do Serviço de Patologia Clínica adoptou um Sistema de Gestão da Qualidade, são cumpridos os requisitos da Norma Portuguesa EN ISO 9001:2000 e da Norma Portuguesa EN ISO 15189:2006. O Serviço de Patologia Clínica encontra-se de momento em processo de acreditação pelo IPAC. Na Figura 1 apresentam-se alguns indicadores do controlo de qualidade externo do Serviço de Patologia Clínica.

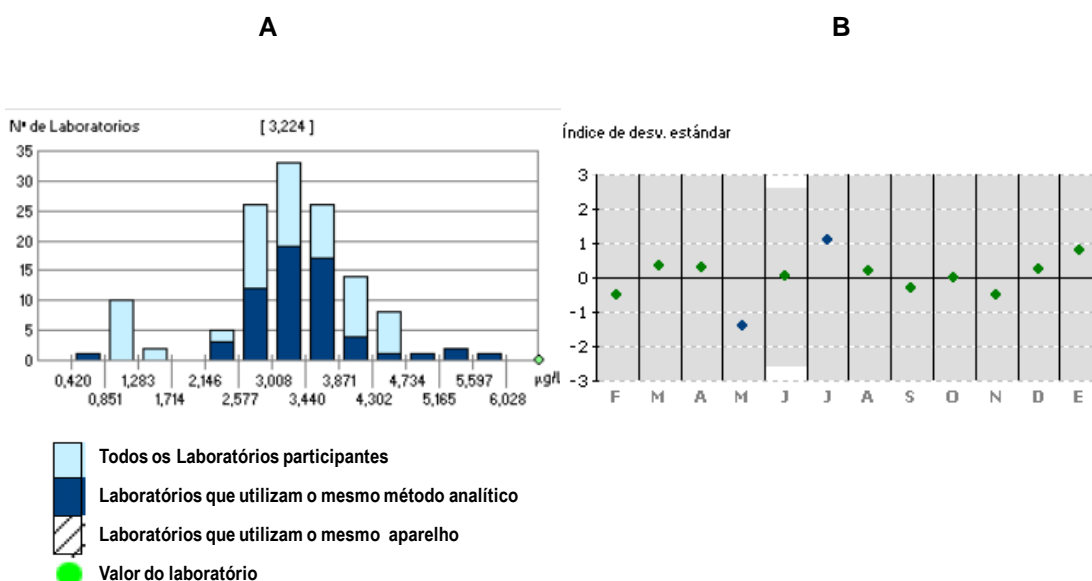


Figura 1 – Indicadores do Controlo de Qualidade Externo do programa da Sociedade Espanhola de Bioquímica Clínica e Patologia Molecular do marcador Troponina I (Janeiro de 2011). A – Laboratórios participantes do CQE da SEQC. B – Carta de controlo de TNI [2].

Na Figura 1 A estão apresentados os resultados de CQE para o marcador Troponina I de todos os laboratórios incluídos no programa de Garantia Externa da Qualidade da Sociedade Espanhola de Bioquímica Clínica e Patologia Molecular

(SEQC), incluindo o laboratório do Serviço de Patologia Clínica do HESE-EPE. Os laboratórios participantes partilham entre si o mesmo método analítico-a imunoquimioluminescência. A Figura 1 B corresponde a uma carta de controlo igualmente para a Troponina I. Os resultados dos controlos são representados graficamente e comparados com os Limites Aceitáveis de Erro para a Troponina I. Os Limites Aceitáveis de Erro correspondem à média mais ou menos dois desvios padrão. O laboratório do Serviço de Patologia Clínica tem apostado, na maioria dos parâmetros, em desvios iguais ou inferiores a 1 desvio padrão.

2. O Síndrome Coronário Agudo

2.1. Anatomia e Fisiologia do Coração

O coração é um órgão complexo, situado na porção mediana da cavidade torácica, constituído por quatro cavidades: duas aurículas e dois ventrículos. Estas cavidades funcionam como duas bombas cardíacas independentes, em que o lado direito coordena a circulação pulmonar e o lado esquerdo é responsável pela circulação sistémica (Apple, 2007; Melanson et al., 2004).

Cada fibra muscular cardíaca constitui-se por miofibrilas, células, em forma de Y, que se encontram separadas umas das outras por comunicações permeáveis (as “*gap-junctions*”). Em cada miofibrila, por sua vez, encontram-se milhares de filamentos de actina (finos) e miosina (grossos), em interacção uns com os outros. Quando uma célula muscular é excitada, o potencial de acção difunde-se para as outras células vizinhas (através das “*gap-junctions*”), deslocando-se das aurículas para os ventrículos, através de células especializadas na condução nervosa, de forma a garantir a sua contracção compassada, em cada ciclo cardíaco.

As paredes do coração são formadas por três camadas (Apple, 2007; Hall, 2011):

- A camada mais interna denomina-se endocárdio, uma fina e delicada túnica de tecido epitelial que reveste por completo as aurículas, os ventrículos e as válvulas cardíacas.
- A camada intermédia é o miocárdio, ou seja, o músculo cardíaco a que corresponde a maioria da espessura da parede do coração. Este tecido é formado por feixes de fibras musculares estriadas.

- A camada externa é o epicárdio, uma fina membrana serosa que reveste exteriormente todo o órgão e que faz parte do saco que envolve o coração, fixando-o no seu sítio, denominado pericárdio

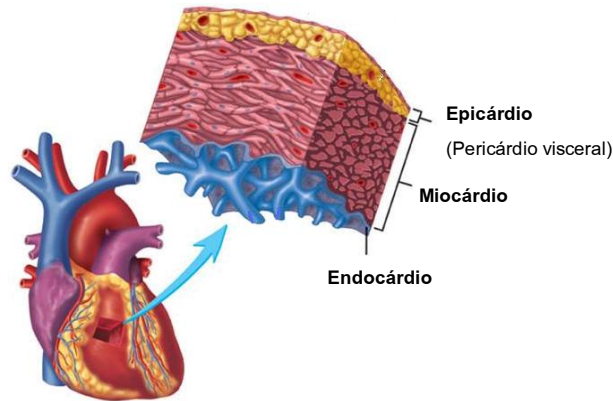


Figura 2 – Camadas da parede cardíaca (adaptado de [3]).

2.2. Caracterização de Síndrome Coronário Agudo

O Síndrome coronário agudo (SCA) é uma condição médica complexa de etiologia heterogênea, que se caracteriza por um desequilíbrio entre a disponibilidade e a necessidade de oxigênio do miocárdio, e inclui duas formas de lesão isquêmica deste tecido. A primeira refere-se aos síndromes sem elevação do segmento ST que inclui a angina instável e o enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (AI/EAMSST). Estes pertencem à mesma classe porque a etiologia e apresentação, é considerada semelhante, porém com diferente gravidade. Diferem sobretudo na severidade da isquemia e na sua capacidade de provocar lesão do miocárdio com libertação de quantidades detectáveis de marcadores de necrose do miocárdio. A outra forma de apresentação refere-se ao enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMST), devido à existência ao nível do electrocardiograma de evidências de oclusão da artéria coronária (Filippone and Farina, 2003; Hamm et al., 2011; Thygesen et al., 2007). Na Figura 3 apresenta-se esquematizada a classificação de SCA.

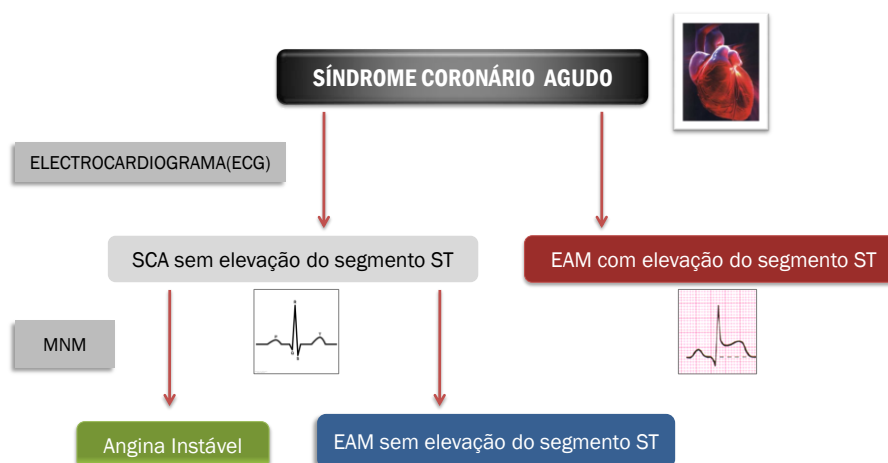


Figura 3 – Fluxograma de caracterização de SCA.

As definições tradicionais de SCA foram revistas em 2000, num documento de consenso entre os comités da *European Society of Cardiology* (ESC) e do *American College of Cardiology* (ACC)(Antman et al., 2000). Mais tarde esse consenso foi actualizado com a adição os pareceres da *American Heart Society* (AHA), da *World Hearth Foundation* (WHF) e da *World Health Organization* (WHO)(Hamm, et al., 2011). Nestes documentos, a necrose do miocárdio é definida por uma elevação das troponinas acima do percentil 99 de uma população normal de referência. A nova definição de EAM prevê a elevação dos marcadores de necrose do miocárdio associada a uma das seguintes condições: sintomas de isquémia; desenvolvimento de onda Q patológica no ECG; alterações isquémicas do ECG (infra ou supradesnivelamento do segmento ST); imagem do ecocardiograma evidenciando perda de miocárdio viável (Hamm et al., 2011).

2.3. Epidemiologia

As doenças cardiovasculares constituem um problema de saúde global, está entre as principais causas de morte e morbidade no mundo, culminando em elevados custos económicos, não apenas em custos directos (tratamento dos pacientes), como também em custos indirectos, relativos à incapacidade e diminuição de produtividade.

Na Europa, as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 50% do total de mortes, estando na origem de mais de 2 milhões de mortes por ano e de 23% de morbidade (Allender et al., 2008).

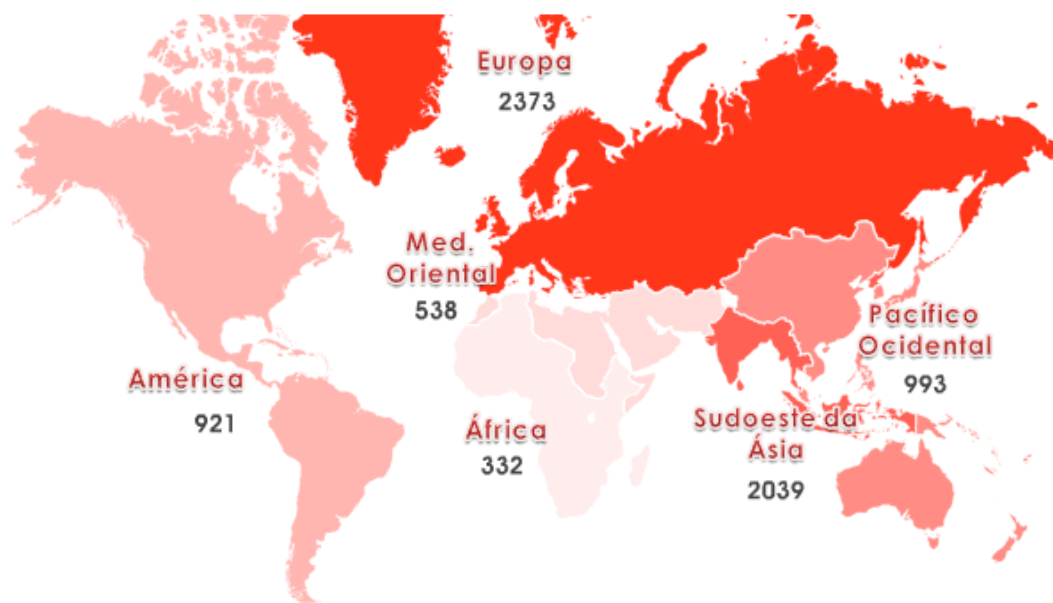


Figura 4 – Distribuição da doença coronária isquêmica no mundo, no ano de 2004 [4].

A doença coronária é a principal causa de morte nos países da União Europeia. No ano de 2005, em Portugal, 8637 óbitos foram devidos a esta patologia. Em termos de taxa de mortalidade por doença coronária padronizadas para a idade, registou-se, em 2004, um valor de 27 mortes por 100000 habitantes e 6 mortes por 100000 habitantes, para homens e mulheres respectivamente (Allender et al., 2008)

Os países desenvolvidos são desproporcionalmente afectados, com cerca de 82% dos óbitos por doenças cardiovasculares. As diferenças que se observam podem resultar de perfis demográficos diferentes, com esperanças médias de vida variáveis, e com diferentes estilos de vida. Nos países desenvolvidos, devido à forte urbanização e industrialização, as populações são cada vez mais sedentárias e têm uma alimentação por vezes menos saudável, baseada em alimentos muito processados industrialmente. Estas mudanças nos hábitos de vida, conduziram a um aumento da prevalência de hipertensão arterial, aumento dos níveis de colesterol e glicose no sangue, e consequentemente, a taxas mais elevadas de doença coronária e acidente vascular cerebral (AVC) (Allender et al., 2008).

2.4. Etiologia

Existem cinco processos fisiopatológicos que podem contribuir para o desenvolvimento de SCA, podendo alguns deles coexistir no mesmo paciente (Braunwald, 1998; Daubert and Jeremias, 2010; Théroux, 2003):

- Erosão e/ou ruptura espontânea de uma placa de ateroma com formação de um trombo não oclusivo (causa mais comum de SCA);
- Obstrução dinâmica (espasmo coronário de uma artéria epicárdica ou constrição de pequenas artérias musculares);
- Obstrução mecânica progressiva (consequência de cirurgias cardiovasculares: *Percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) e/ou *Coronary Artery Bypass Graft Surgery* (CABG));
- Inflamação, infecção ou ambas;
- Angina instável secundária, relacionada ao desequilíbrio nas necessidades de oxigénio no miocárdio

A inflamação pode desempenhar a maior causa de instabilidade da placa aterosclerótica. Com a ruptura da placa de ateroma há exposição do seu conteúdo elevado em pró-coagulantes às plaquetas e outras proteínas de coagulação presentes na circulação sanguínea, desencadeando uma cascata de reacções enzimáticas que

resultam na formação de trombina e fibrina de forma a originar o trombo. As plaquetas, em resposta ao dano endotelial, agregam-se e libertam o seu conteúdo granular, provocando aumento da agregação plaquetária, vasoconstrição e aumento do trombo (Figura 5).

A activação de macrófagos, células T e mastócitos nos locais de ruptura da placa produz vários tipos de moléculas, como citocinas inflamatórias, proteases, factores de coagulação e moléculas vasoactivas, que podem desestabilizar a lesão. Estas moléculas inibem a formação da camada

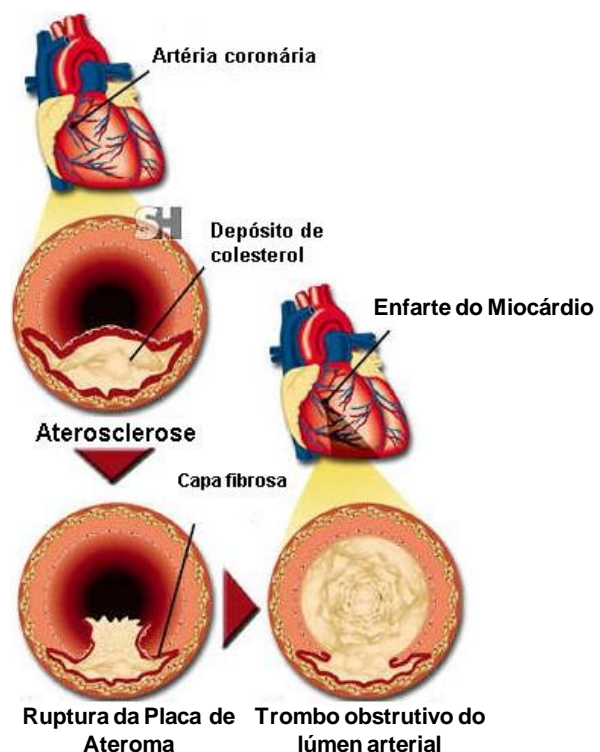


Figura 5 – Processo de formação de aterosclerose (adaptado de [3]).

fibrosa estável, destroem o colagénio da capa fibrosa e contribuem para a formação do trombo. Todas estas reacções induzem a activação e ruptura da placa de ateroma, trombose e isquémia. A obstrução total do lúmen arterial provoca a necrose do miocárdio, a qual é demonstrada no ECG através de um supradesnivelamento do segmento ST. Após a fase aguda do EAM, no ECG, geralmente verifica-se o aparecimento de onda Q. Se o trombo formado não for oclusivo, algum fluxo de sangue chegará à área de dano causando EAM sem supradesnivelamento do segmento ST ou angina instável. (Braunwald, 1998; Hansson, 2005; Libby et al., 2002).

2.5. Factores de risco

Vários factores clínicos têm sido associados com o aumento do risco de eventos coronários como os Síndromes Coronárias Agudas. Os principais factores de risco cardiovascular apresentam-se na Tabela 1. A combinação de dois ou mais factores tem um efeito exponencial sobre o risco cardiovascular (Braunwald et al., 2002; Hamm et al., 2011).

Tabela 1 – Alguns dos factores de risco de SCA.

Factor de risco	Efeito Fisiológico
Hipertensão Arterial	Alterações estruturais e funcionais do endotélio. Diminuição da elasticidade das artérias (Davi et al., 1997)
Diabetes <i>mellitus</i>	Lesão da camada íntima das artérias. A insulina acelera o metabolismo lipídico, contribuindo para a agregação plaquetária na aterogénese. Alterações metabólicas criam condições pró-inflamatórias e pró-trombóticas (Davi et al. 1997; Shukla et al., 1992).
Dislipidémia	Alteração dos níveis normais de colesterol e triglicéridos (Davi et al., 1997).
Tabagismo	Diminuição dos níveis de HDL (transporte reverso do colesterol). Aumento da agregação plaquetária, contribuindo para a aterogénese (Davi et al., 1997).

3. Os Marcadores Bioquímicos de SCA

A necrose do miocárdio é acompanhada pela libertação de proteínas e de outras macromoléculas estruturais no interstício cardíaco como consequência da lesão da integridade das membranas celulares. Estes biomarcadores da necrose do miocárdio incluem a Troponina I (TNI), a Creatina Cinase – MB (CK-MB) e a Mioglobina (MIO). A concentração plasmática de um marcador cardíaco depende: do tempo decorrido entre o início do processo isquémico; da cinética de libertação; da velocidade de *clearance* plasmático e, principalmente, do método analítico utilizado na sua quantificação (Apple, 2007).

Durante o estado de isquémia e necrose celular, os constituintes libertados das células, de menor tamanho e os que se encontram dissolvidos no plasma, são os que se encontram em primeiro lugar na circulação sanguínea, sendo por isso os marcadores mais precoces de lesão celular. Com a persistência da isquémia, enzimas como a fracção MB da creatina cinase (CK-MB) são libertadas na corrente sanguínea. Com a manutenção da lesão do miocárdio e necrose, surgem, no plasma, macromoléculas estruturais, envolvidas na contração e distensão do músculo cardíaco – Troponinas. (Apple, 2007) A localização subcelular dos principais marcadores cardíacos encontra-se na Figura 6.

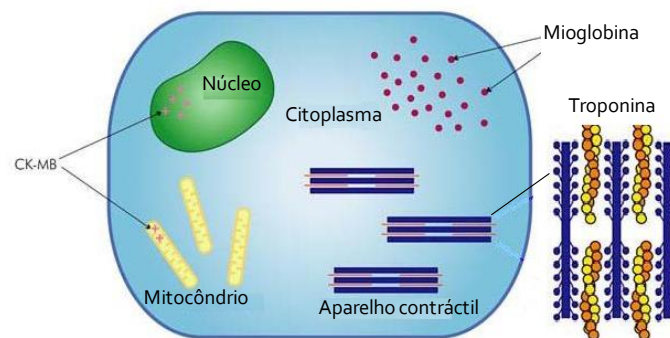


Figura 6 – Distribuição subcelular dos marcadores bioquímicos numa célula do músculo cardíaco (adaptado de [5]).

3.1. Creatina cinase (EC 2.7.3.2)

A creatina cinase (CK) é um enzima citoplasmático de distribuição ampla em quase todos os tecidos do organismo. Este enzima dimérico catalisa uma reacção de transferência de energia, a reacção reversível de fosforilação da creatina pelo adenosina trifosfato (ATP). Assim, a partir da creatina forma-se a creatina fosfato ou

fosfocreatina. Em condições fisiológicas, quando há movimento de contracção do músculo, o ATP é convertido em ADP, e o CK catalisa a refosforilação do ADP em ATP utilizando a creatina fosfato como reserva de energia nas células musculares (Apple, 2007).

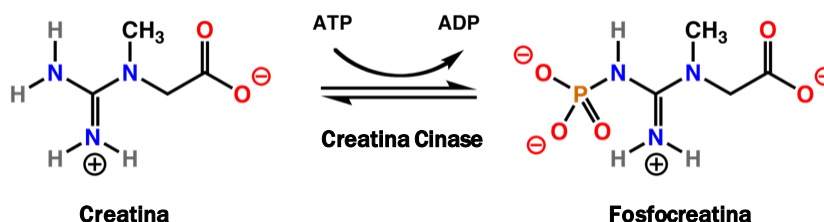


Figura 7 – Reacção química de formação da fosfocreatina a partir da creatina [6].

O CK tem uma actividade elevada no músculo esquelético e no músculo cardíaco, e tem uma actividade quase inexistente nos rins e no fígado (Apple, 2007).

Entre os seus isoenzimas (MM, MB e BB), o Creatina cinas MB (CK-MB) é o de maior interesse devido à sua presença em elevadas concentrações no miocárdio. O doseamento do enzima CK-MB era vulgarmente realizado pela avaliação da sua actividade (*CK-MB actividade*) mas, uma vez que também poderia quantificar os outros isoenzimas CK-MM e CK-BB, mais recentemente, é realizado através de um ensaio mais selectivo que determina a concentração de CK-MB (*CK-MB massa*).

A determinação de CK-MB é útil em algumas situações clínicas específicas, tais como no diagnóstico de uma situação de reinfarte do miocárdio. A explicação encontra-se no tempo de meia-vida do CK-MB ser inferior ao tempo de meia-vida das troponinas, logo permitindo a detecção de um novo aumento posterior ao primeiro pico máximo. O CK-MB apesar de ser um marcador amplamente tem algumas limitações: é menos sensível e menos específico para a necrose do miocárdio do que as troponinas cardíacas, podendo ser detectado em baixa concentração em pessoas saudáveis, e existe em elevada concentração quando há danos no músculo liso e esquelético.

3.2. Troponinas

As troponinas são proteínas estruturais, localizadas no filamento fino do aparelho contráctil do músculo-esquelético e cardíaco e regulam a interacção calcio-dependente entre a actina e a miosina. O complexo troponina compreende três subunidades: Troponina T (TNT), que se liga à tropomiosina; Troponina C (TNC), que se ligam reversivelmente ao cálcio e Troponina I (TNI), molécula inibitória, que se liga

à actina e inibe a interacção actina-miosina, ou seja, previne a contracção do músculo na ausência ou presença de baixa concentração citoplasmática de cálcio. A TNC é expressa por ambos os músculos cardíaco e esquelético, enquanto TNI e TNT estão codificadas por genes cardioespecíficos, pelo que são mais utilizadas como marcadores cardíacos (Kobayashi et al., 2008).

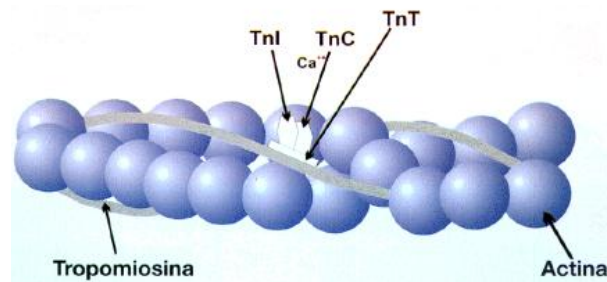


Figura 8 – Representação esquemática do complexo troponina- tropomiosina-actina
TNI=troponina I; TNT=troponina T;TNC = troponina ligada ao cálcio; Ca^{2+} = cálcio
(adaptado de Théroux, 2003)

Embora as troponinas possuam baixa massa molar, sendo a da TNI de 23 kDa e a da TNT de 39 kDa, estas proteínas atingem a circulação sanguínea num período de tempo semelhante ao do CK-MB *massa*, uma vez que também são libertadas em forma de complexo triplo (TNT+TNI+TNC), com massa molecular semelhante ao do enzima CK-MB (Apple, 1998).

Tanto a Troponina I como a Troponina T são marcadores cardíacos de eleição no diagnóstico de SCA, pela elevada sensibilidade e especificidade apresentadas na detecção de necrose do miocárdio. Podem diferir entre si no método de quantificação ou, ligeiramente, no período de libertação das células (Wong et al., 2002). Apesar da elevação destes biomarcadores refletir necrose do miocárdio, não revela, por si só, se é necrose despoletada por isquémia. Na ausência de evidências isquémicas, a elevação das troponinas pode ter na sua origem outras etiologias de necrose do miocárdio, como embolismo pulmonar, insuficiência renal, rabdomiólise com dano cardíaco, doenças inflamatórias como miocardite, endo ou pericardite, etc (Jaffe et al., 2000; Thygesen et al., 2010).

3.3. Mioglobina

Presente no citoplasma dos músculos esquelético e cardíaco, a mioglobina é uma proteína de baixa massa molar (17,8 kDa) constituída por uma cadeia globínica e por um grupo Heme, assegurando o transporte de oxigénio no tecido muscular. Devido à sua baixa massa molar, esta proteína pode atingir rapidamente a circulação sanguínea, após lesão isquémica da fibra muscular, pelo que apesar de inespecífica, a sua quantificação pode ser útil no diagnóstico precoce do SCA, desde que conjugado com outros marcadores como a TNI.

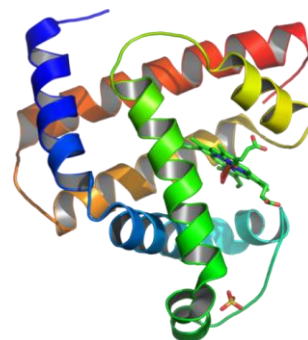


Figura 9 – Estrutura tridimensional da Mioglobina (Stryer, et al., 2002).

Os valores de MIO no sangue podem surgir muito elevados em situações de lesão mínima do miocárdio, em situações pós-cirúrgicas, em casos de insuficiência renal, rabdomiólise, etc.(Apple, 2007) A ampla utilização deste marcador deve-se à sua elevada sensibilidade nas primeiras horas e elevado valor preditivo negativo para a exclusão de SCA.(Piegas, et al., 2009).

3.4. Estratificação de Risco e Diagnóstico de SCA

Perante um quadro clínico sugestivo de SCA, pela presença de sintomas típicos de isquémia (dor pré-cordial, com ou sem irradiação para o membro superior esquerdo), é prioritária a realização e interpretação de um ECG nos primeiros cinco a dez minutos seguintes à admissão hospitalar (Erhardt et al., 2002; Hamm, et al., 2011). As evidências electrocardiográficas permitem subdividir rapidamente os doentes com SCA em dois grandes grupos, o que implica diferentes abordagens (Hamm, et al., 2011):

1) Doentes com supradesnivelamento do segmento ST, que reflecte, geralmente, uma oclusão coronária total aguda. Incluem-se também neste grupo os doentes com bloqueio de ramo esquerdo. Neste grupo inicia-se a terapêutica o mais rapidamente possível, sem esperar pelo resultado do doseamento dos marcadores cardíacos

2) Doentes sem supradesnivelamento do segmento ST, que incluem os doentes com: infradesnivelamento de ST ou inversão da onda T, achatamento de ondas T, alterações electrocardiográficas inespecíficas ou ECG normal ou inconclusivo. Podem ser incluídos nesta categoria, doentes com alterações

electrocardiográficas isquémicas. A estratégia neste grupo consiste em diminuir a isquémia e os sintomas, repetir o ECG, repetir os doseamentos dos marcadores de necrose do miocárdio (preferencialmente troponinas), e iniciar terapêutica apropriada se o diagnóstico for confirmado (Hamm et al., 2011). É neste segundo grupo, mais numeroso e heterogêneo, que a utilização dos marcadores cardíacos assume grande importância. A Figura 10 mostra o fluxograma de decisão diagnóstica num caso de suspeita de SCA.

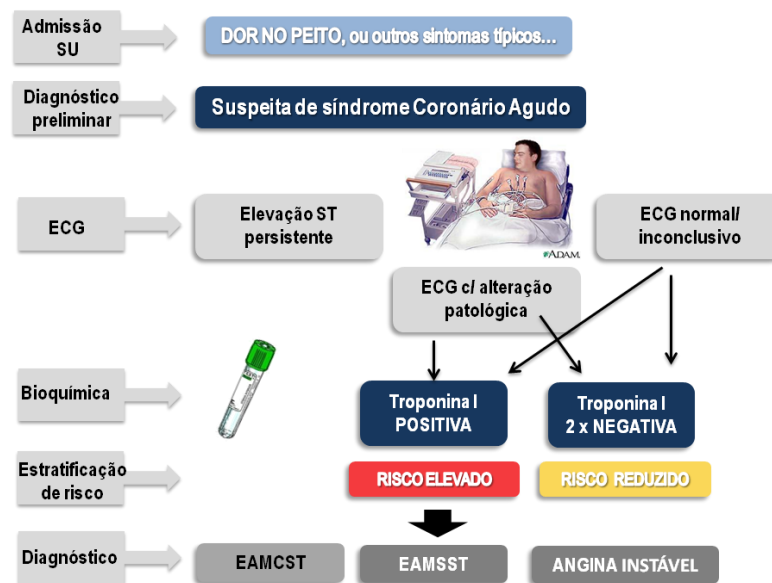


Figura 10 – Fluxograma de decisão num episódio de suspeita de SCA (Adaptado de Bassand et al., 2007).

As troponinas cardíacas, TNI e TNT, como referido anteriormente, desempenham um papel central no diagnóstico e estratificação de risco de SCA, e tornam possível a distinção entre EAMSST e AI, uma vez que os pacientes com Angina Instável têm valores de Troponinas normais. Assim, as Troponinas constituem o marcador mais sensível e mais específico para a necrose do miocárdio, comparativamente aos outros também utilizados tradicionalmente (CK- MB massa e Mioglobina). Em pacientes com evidências isquémicas (dor pré-cordial, alterações no ECG), uma elevação dos níveis de troponinas no sangue acima do limite superior das características de desempenho do ensaio para uma população saudável de referência (percentil 99), com um coeficiente de variação <10%, aponta para diagnóstico de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM). (Thygesen et al., 2010). Porém, análise de troponinas deve ser efectuada em série, ou seja, repetida entre as 6 e as 9h depois da admissão.

Os principais marcadores de necrose do miocárdio (TNI, CK-MB *massa* e MIO) têm perfis de liberação diferentes, o que condiciona a sua utilidade no diagnóstico e monitorização de SCA (Hamm et al., 2011).

O CK-MB *massa* apresenta-se elevado após o início da dor torácica causada por SCA em 3 a 6 horas, atingindo um pico de concentração em 16 a 24 horas e retornando aos níveis basais em 48 a 72 horas (Hamm et al., 2011).

No caso de EAM, inicialmente (nas primeiras 3h - 4h) ocorre a liberação de uma pequena quantidade de troponinas, que provém do reservatório citosólico, verificando-se, depois, um pico por volta das 20h, correspondendo às troponinas do reservatório estrutural, que começa a ser libertada para o plasma graças à destruição das miofibrilas, posterior à necrose das células do miocárdio. A presença de valores elevados de TNI, ainda que em evolução decrescente, pode persistir por 5 a 10 dias. A concentração de mioglobina na corrente sanguínea eleva-se entre 1 a 3 horas do início dos sintomas a, atinge o pico máximo entre 3 a 6 horas e normaliza dentro de 24 horas. (Thygesen et al., 2007) A Figura 11 apresenta as curvas de liberação dos marcadores cardíacos Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina, em dias.

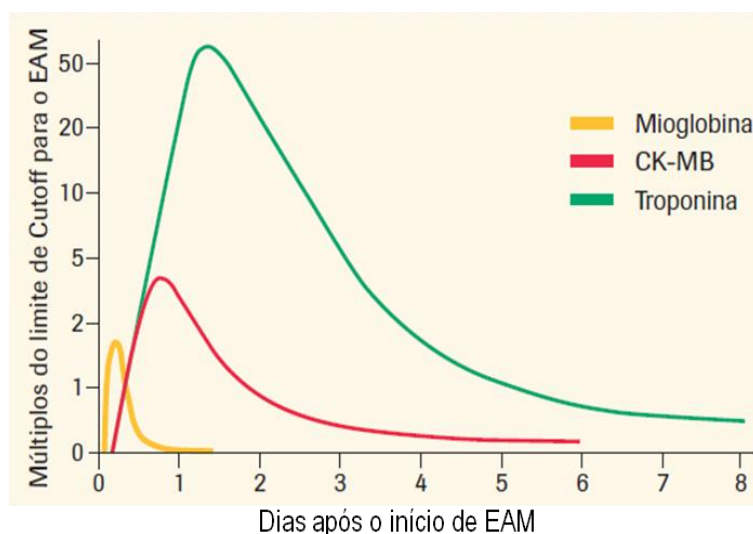


Figura 11 – Evolução da liberação dos marcadores cardíacos na corrente sanguínea com o tempo, depois de episódio de EAM [7].

A estratificação do risco cardiovascular dos pacientes é importante, quer para prever a probabilidade de ocorrência de complicações cardiovasculares a curto e longo prazo, quer para orientar a opção da terapêutica mais adequada no sentido de melhorar o prognóstico. O doseamento dos marcadores bioquímicos, no internamento,

após o diagnóstico de SCA deve continuar a ser efectuado, para a estimativa do tamanho do enfarte, e na detecção de complicações como um segundo evento de enfarte do miocárdio. A quantificação em série dos marcadores Troponina I e CK-MB *massa* é útil na detecção de novas situações de enfarte precoce.

Alguns estudos mostram que parece haver uma correlação entre os marcadores de diagnóstico de SCA (TNI, CK-MB *massa* e Mioglobina) e outros parâmetros bioquímicos e/ou hematológicos, nomeadamente a relação Neutrófilos/Linfócitos (N/L) e creatinina sérica (Fácila et al., 2006).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em pacientes com insuficiência renal. Além do mais, a presença de alterações na função renal é um importante factor prognóstico em pacientes com síndrome coronário agudo, e é determinante no resultado do desenvolvimento e tratamento desta patologia. O nível de creatinina, na admissão de pacientes com SCA, é uma das mais importantes covariáveis na estratificação de risco desses pacientes. Um nível elevado de creatinina no soro aumenta a probabilidade de morte (Fácila et al., 2006).

A contagem total de leucócitos é um indicador do estado de inflamação associado à aterosclerose, logo também pode relacionar-se com o diagnóstico de SCA. Estudos recentes sugerem que alguns subtipos específicos de leucócitos têm maior valor preditivo na avaliação do risco cardiovascular, sendo esse valor ainda superior quando se utiliza a razão entre o número total de neutrófilos e linfócitos (N/L) (Horne et al., 2005). No contexto de SCA, a neutrofilia pode estar associada ao processo de agregação de plaquetas e leucócitos no lúmen intravascular, determinando até o aumento da extensão do enfarte (Siminiak et al., 1995). Os neutrófilos podem contribuir para a ruptura da placa de ateroma, através da libertação de enzimas proteolíticas e radicais superóxido (Naruko et al., 2002). Assim, um aumento do número de linfócitos está relacionado, não apenas com o estado inflamatório sistémico agravado, mas também com o papel dessas células na instabilização da placa de ateroma. Por outro lado, foi observado um menor número de linfócitos em pacientes com SCA (linfopenia), e que esses pacientes apresentam risco superior de eventos do foro cardíaco no futuro. Esta redução pode relacionar-se ao stress fisiológico agudo presente nestas condições, que determina o aumento da produção de cortisol, o que resulta na diminuição dos linfócitos no sangue. Logo, o aumento da razão N/L não está relacionado directamente com a necrose do miocárdio, mas sim com a extensão da doença coronária já estabelecida (Ommen et al., 1997; Roy et al., 2006).

4. Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados e *Data Mining*

A capacidade de aprender através de exemplos e de generalizar a informação aprendida é fundamental na solução dos problemas de uma sociedade, onde a informação tem assumido um papel cada vez mais relevante. Torna-se, pois vital analisar os dados, extrair deles conhecimento, generalizar, sublinhar princípios e estruturar a informação de forma a seleccionar a informação certa para um problema específico (Turban et al., 2004).

A análise de dados não é um tema novo, tem sido feita desde há vários anos recorrendo, principalmente, a métodos estatísticos. Contudo, desde muito cedo que ficou claro que o cérebro humano analisa dados e trata a informação de um modo diferente. Na verdade, a aquisição de conhecimento nos seres humanos é feita através do processo de aprendizagem. Numa perspectiva sistémica, a aprendizagem pode ser definida como as alterações do sistema, que lhe permitem refazer as mesmas tarefas de uma forma mais eficaz e eficiente no futuro (Han and Kamber, 2006; Hand et al., 2001; Russell and Norvig, 2003).

A aprendizagem pode envolver duas fases distintas de processamento da informação – a forma indutiva e a forma dedutiva. Na primeira tem-se a aprendizagem baseada em casos, ou seja, determinam-se padrões e regras a partir dos dados e das experiências. Na segunda forma, as regras são utilizadas para criar novos factos.

No que concerne à aprendizagem deve, ainda, ser realçada a relação entre o modelo de aprendizagem e o seu ambiente. Neste contexto existem, fundamentalmente, três paradigmas em que se baseia a aprendizagem (Patterson, 1996):

- **Aprendizagem Supervisionada** – A aprendizagem é levada a cabo a partir de um conjunto de casos de treino ou exemplos, onde cada um deles é formado por um vector de entrada e um vector de saída ou de resposta. Deste modo, são fornecidas ao sistema as respostas correctas;
- **Aprendizagem de Reforço** – Nesta técnica não se apresenta a resposta correcta ao sistema. Apenas se dá uma indicação sobre se a resposta apresentada pelo sistema é correcta ou não, sendo esta informação utilizada no melhoramento do seu desempenho; e
- **Aprendizagem Não Supervisionada** – A aprendizagem é feita a partir de descobertas de características nos dados de entrada, procurando regularidades estatísticas ou agrupamentos de padrões nos exemplos de treino. Deste modo, ao sistema não chega qualquer indicação externa sobre a resposta correcta.

4.1 – Descoberta de conhecimento em bases de dados

O desenvolvimento tecnológico tem proporcionado, no que concerne ao armazenamento de dados, um crescimento exponencial, tanto em número de registos como em complexidade. Como consequência deste aumento efectivo de informação, o seu processamento através dos métodos tradicionais tornou-se cada vez mais difícil e complexo. Deste modo, começaram a surgir aplicações vocacionadas para a tarefa de Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados incorporando ferramentas de *Data Mining* (Bramer, 2007; Cios et al., 2007; Goebel and Gruenwald, 1999; Michalski et al., 1998; Taniar, 2008).

O termo Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados (DCBD) foi formalizado em 1989, como uma referência ao conceito mais amplo de procura de conhecimento em dados, sendo um processo que envolve a identificação e o reconhecimento de padrões ou tendências, numa Base de Dados (BD), de uma forma autónoma e porventura automática (Apte et al., 2002; Fayyad et al., 1996; Thuraisingham, 1999).

No início de qualquer projecto de DCBD é necessário definir o domínio sobre o qual se pretende executar o estudo, os objectivos a atingir e proceder à recolha dos dados e/ou variáveis necessárias à consecução dos objectivos, i.e. a construção da BD sobre a qual se irá actuar. Um outro aspecto importante a atender, prende-se com o estudo do domínio de aplicação. O conhecimento do domínio constitui um recurso essencial no desenvolvimento de qualquer projecto de DCBD, sendo o seu fio condutor.

O processo de DCBD, como se pode observar na Figura 12, envolve diversas etapas que se encontram sumariadas na Tabela 2 (Adriaans and Zantinge, 1996; Bramer, 2007; Cios et al., 2007; Fayyad et al., 1996; Michalski et al., 1998; Taniar, 2008).

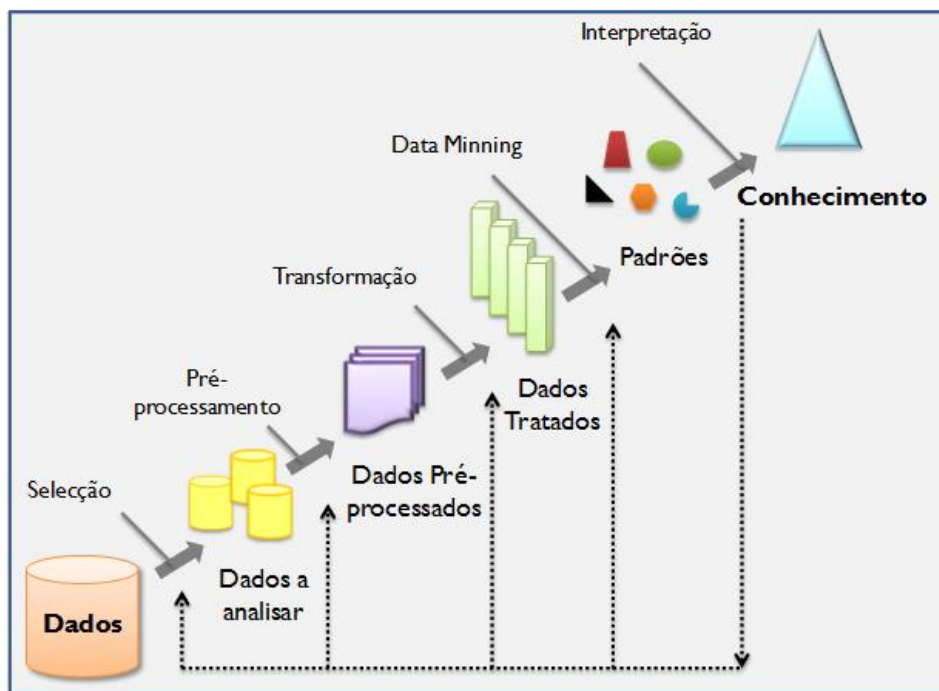


Figura 12 – Processo de descoberta de conhecimento em bases de dados.

Antes de se poder dar o processo de DCBD como concluído deve fazer-se a verificação da qualidade da informação obtida. Esta verificação pode ser encarada como uma fase de avaliação do desempenho do mecanismo de aprendizagem, sendo determinante para que se possa depositar confiança nos resultados obtidos.

A Figura 12, que esquematiza a DCBD, pode sugerir a existência de um percurso linear, no entanto, isso nem sempre se verifica. Em cada etapa pode ser identificada a necessidade de retorno para cada uma das fases anteriores. Por exemplo, se na fase Data Mining se conclui que os dados não são plenamente coerentes, ou for verificada a necessidade da inclusão de um novo dado, isso pode levar ao retorno para fases anteriores. De acordo com Adriaans e Zantinge (Adriaans and Zantinge, 1996), nos projectos de DCBD 80% do tempo é dispendido nas etapas de preparação dos dados, enquanto os restantes 20% referem-se às etapas de Data Mining e de interpretação.

Tabela 2 – Etapas do processo de descoberta de conhecimento em bases de dados

Etapas do Processo de DCBD	Descrição
Seleção	Consiste no estudo/compreensão do domínio de aplicação e na selecção dos dados a analisar. Deste modo, procura-se limitar o espaço de pesquisa, direccionando o foco para subconjuntos de variáveis ou dados, onde será realizada a descoberta de conhecimento.
Pré-Processamento	Comporta a limpeza dos dados (<i>data cleaning</i>) de forma a adequar a BD aos algoritmos que, posteriormente, serão utilizados. Inclui, ainda, a integração de dados heterogéneos e a eliminação de dados incompletos/inconsistentes. São estabelecidas estratégias para eliminar ou minimizar os problemas relacionados com dados omissos/incompletos, com a presença de ruído e de erros. Quando necessário, pode ocorrer, a reconfiguração de dados para assegurar uma BD uniforme e consistente.
Transformação	Visa armazenar os dados num formato que facilite a sua utilização por parte das ferramentas de <i>Data Mining</i> .
<i>Data Mining</i>	Envolve a selecção dos métodos e técnicas que melhor se enquadrem no cumprimento das metas inicialmente estabelecidas. A escolha depende dos objectivos do processo de <i>Data Mining</i> , podendo ser aplicadas técnicas distintas ao problema.
Interpretação	Construção de uma representação do conhecimento que seja acessível e clara. Os padrões identificados pelo sistema são interpretados como conhecimento, o qual pode ser usado para suporte à tomada de decisão. Este conhecimento traduz-se, por exemplo, em entendimento dos conteúdos da BD ou na explicação de um fenómeno observado.

4.2 – *Data mining*

Encontram-se várias definições para o termo *Data Mining*, consoante a área de especialização, o autor e a abordagem (Cios et al., 2007; Fayyad, 1997; Fayyad et al., 1996; Taniar, 2008). Contudo, existem características comuns que se podem sintetizar na seguinte definição: aplicação de métodos e técnicas em grandes Bases de Dados, para encontrar tendências ou padrões com o intuito de descobrir conhecimento.

Como foi anteriormente referido, a etapa de *Data Mining* é apenas uma fase do processo de Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados. Consiste na escolha e utilização dos métodos e técnicas que melhor se enquadram no cumprimento dos objectivos estabelecidos. Em geral, esses objectivos podem ser divididos em duas

tarefas (previsão e descrição). No caso da previsão pretende-se inferir comportamentos futuros com base nas experiências do passado, ao passo que na descrição pretende-se, de um modo geral, descrever de forma compacta conjuntos de dados ou associações variáveis. Relativamente à tarefa de previsão é importante fazer a distinção entre classificação e regressão. O primeiro caso diz respeito à descoberta de uma função que associa um caso a uma de diversas classes discretas de classificação, de forma a classificar um novo objecto de acordo com um padrão de classificação. A regressão, por seu lado, consiste em prever valores futuros ou desconhecidos de uma variável dependente, a partir de exemplos. Corresponde à concepção de um modelo capaz de aprender uma função desconhecida que se aproxime da função dada por um conjunto de características genéricas.

4.3 – Modelos e técnicas de *Data Mining*

Um modelo pode ser entendido como uma descrição formal e simplificada de um sistema ou processo com o objectivo de o estudar. Corresponde a uma estruturação da representação do conhecimento, tendo em vista um determinado objectivo que se pretende alcançar. Um modelo é definido como uma função (mapa) que atribui a cada exemplo, no domínio definido pelos atributos de entrada, um valor contido no domínio dos atributos de saída, havendo um conjunto de parâmetros que têm de ser ajustados (ou estimados) a partir de um conjunto de dados, através de um algoritmo, na fase de aprendizagem. Após a aprendizagem, é possível extrapolar novas saídas, alimentando o modelo com novas entradas (utilização de um modelo) (Teixeira, 2005).

Na construção de um modelo definem-se as principais características do sistema, que devem representar o mais fielmente possível a realidade. Recolhem-se os dados necessários para a sua construção e para a sua validação. Deve realçar-se que não existe um modelo universal de DM que resolva, de forma eficiente, todos os problemas. A escolha de um determinado algoritmo é, de certa forma, uma arte já que existem diferentes modelos para as mesmas tarefas com vantagens e desvantagens intrínsecas (Fayyad et al., 1996).

Os modelos e as técnicas utilizadas na etapa de *Data Mining* dependem, como foi referido anteriormente, da natureza do problema e dos objectivos que se pretendem atingir. Na Tabela 3 referem-se algumas das técnicas mais utilizadas na etapa de DM consoante os objectivos que se pretendem atingir.

No presente trabalho, a técnica utilizada foi a Indução de Árvores de Decisão. Deste modo, nos sub-capítulos subsequentes abordar-se-á apenas esta técnica de *Data Mining*.

Tabela 3 – Tarefas e técnicas usadas no processo de data mining

	Previsão		Descrição			
	Classificação	Regressão	Associação	Sumariação	Segmentação	Visualização
Árvores de Decisão	✓	✓		✓	✓	✓
Indução de Regras	✓	✓	✓		✓	
Redes Neurais Artificiais	✓	✓	✓		✓	
Algoritmos Genéticos	✓	✓		✓	✓	
Aproximação de Vizinhanças				✓	✓	

4.3.1 – Árvores de decisão

As árvores de decisão tiveram a sua origem na área da aprendizagem automática. Esta análise testa automaticamente todos os valores de um determinado atributo de forma a identificar aqueles que têm uma forte associação com os registos de saída.

A definição mais simples de árvore de decisão é a de uma forma de representação de um conjunto de regras que seguem uma hierarquia de classes ou valores. Expressa uma lógica condicional simples e, do ponto de vista gráfico, são semelhantes a uma árvore.

Uma árvore de decisão é uma representação de um conjunto de regras que permite classificar as instâncias quando percorrida desde o nó da raiz até aos nós terminais ou folhas. Cada nó da árvore, especifica um teste para os atributos da instância (variáveis) e, cada ramo descendente desse nó, corresponde a um dos valores possíveis para esse atributo. Uma instância é classificada começando por testar o atributo especificado pelo nó raiz e depois seguindo o ramo correspondente ao

valor do atributo. O primeiro nó da árvore de decisão mostra o factor mais correlacionado com os objectos de saída. Os restantes factores são subsequentemente classificados como nós e relacionados com os nós anteriores, possibilitando uma visualização fácil e rápida dos factores que mais se relacionam com os objectos de saída (Cios et al., 2007; Han and Kamber, 2006; Kufrin, 1997; Quinlan, 1987)

Os algoritmos de indução de árvores de decisão utilizam a aprendizagem supervisionada, i.e. são fornecidas ao sistema as respostas correctas, a partir de um conjunto de exemplos onde, cada um deles, é formado por um vector de entrada e um vector de saída ou resposta (Rich and Knight, 1991). A construção das árvores de decisão é feita a partir dos dados de treino, de uma forma recursiva, subdividindo-os até à obtenção de nós “puros”, em que cada nó represente apenas uma única classe, ou a satisfação de um critério de paragem (Rich and Knight, 1991). As árvores geradas têm a seguinte estrutura (Michalski, et al., 1998):

- Folhas ou nós puros – corresponde às classes/objectos;
- Nós internos – especificam testes efectuados a um único atributo originando duas ou mais sub-árvores que representam saídas possíveis; e
- Ramos – correspondem aos possíveis valores dos atributos.

O algoritmo ID3, desenvolvido por Ross Quinlan (Quinlan, 1987), foi um dos algoritmos pioneiros que permitiu o desenvolvimento das árvores de decisão. Desde essa altura têm sido introduzidas melhorias e funcionalidades que resultaram no aparecimento de novas versões/evoluções deste algoritmo como, por exemplo, os algoritmos C4.5 e C5.0.

Uma das limitações exibidas pelo algoritmo ID3 prende-se com a possibilidade de ocorrer sobreajustamento, que se manifesta na construção de árvores com elevado desempenho nos dados de treino, mas com um baixo desempenho nos dados de teste.

No algoritmo C4.5 foram introduzidos melhoramentos que permitiram ultrapassar o problema de sobreajustamento através da introdução da poda da árvore. A poda da árvore consiste na redução de algumas sub-árvores, transformando-as em folhas, tendo por base a comparação entre os erros nesse nó e a soma dos erros nos nós que dele descendiam. Deste modo consegue-se obter árvores menores, mas com maior capacidade de previsão para novos casos (Han and Kamber, 2006; Quinlan, 1993). O algoritmo C4.5 permite, ainda, ultrapassar problemas relacionados com valores numéricos, valores omissos, dados com ruído e possibilita a utilização de validação cruzada (Quinlan, 1993).

O algoritmo C5.0 é o sucessor mais recente do algoritmo C4.5, otimizado para lidar com as exigências do mundo real, através do aumento da eficácia ao nível do tempo de processamento e da memória utilizada. Uma das características mais importantes deste algoritmo consiste em gerar vários classificadores, a partir do mesmo conjunto de treino, permitindo depois combiná-los num único classificador final, no qual cada classificador inicial participa com um determinado peso que é ajustado durante a fase de treino. Esta metodologia, designada por *boosting*, permite uma redução dos erros de classificação que, nalguns casos, pode atingir cerca de 40% (Quinlan, 1996; Schapire, 2002).

As árvores de decisão são um dos métodos mais simples e adequados para tratar problemas com muitas dimensões, pois são de um método preditivo não linear, rápido e que apresenta uma elevada expressividade na representação do conhecimento (Berry and Linoff, 2000; Han and Kamber, 2006; Quinlan, 1993). Na verdade, as árvores de decisão apresentam as seguintes vantagens:

- Método não-paramétrico – não assume nenhuma distribuição particular para os dados, podendo construir modelos para qualquer função desde que o número de exemplos de treino seja suficiente;
- Independência da escala das variáveis – transformações monótonas das variáveis não altera a estrutura da AD;
- Facilidade de Interpretação – uma decisão complexa é decomposta numa sucessão de decisões elementares permitindo, de forma rápida, determinar quais os factores que mais influenciam a classificação;
- Adaptável a problemas de regressão – para além de se poderem aplicar a problemas de classificação podem, também, ser utilizadas em problemas de regressão;
- Facilidade em lidar com diversos tipos de informação (real, nominal, ordinal);
- Facilidade em lidar com informação incompleta; e
- Escolha automática dos atributos mais relevantes.

As principais desvantagens das árvores de decisão prendem-se com o facto de necessitarem de uma grande quantidade de dados para descobrir estruturas complexas, de apresentarem alguma instabilidade, i.e. pequenas perturbações no conjunto de treino podem provocar grandes alterações no modelo e exibirem fronteiras lineares e perpendiculares aos eixos (Berry and Linoff, 2000; Han and Kamber, 2006; Taniar, 2008).

4.3.2 – Avaliação dos modelos

Após a construção dos modelos é necessário avaliar o seu desempenho. Esta etapa é, na verdade, bastante importante na medida em que permite inferir qual a confiança que se pode depositar na previsão de cenários futuros. Para conhecer com exactidão a capacidade de generalização de um modelo seria necessário testá-lo em todos os casos possíveis. Contudo, na maioria das aplicações, isso é impraticável uma vez que apenas se tem disponível um número reduzido de exemplos. Deste modo, ter-se-á que estimar o erro associado ao modelo, tendo o cuidado de não efectuar uma estimativa demasiado optimista ou demasiado pessimista.

Existem diversos métodos para estimar a capacidade de generalização de um modelo, como sejam a estatística simples, a validação por resubstituição, a validação com divisão da amostra, a validação cruzada e o bootstrapping (Bramer, 2007; Gopalan and Silvaselvan, 2009; Han, 2006; Weiss, 1990). No caso da validação por resubstituição, após a construção do modelo, este é utilizado para prever os exemplos utilizados na sua criação sendo estimado o erro associado (Bramer, 2007). A principal desvantagem deste método está relacionada com o facto de a minimização do erro estar subjacente à própria construção dos modelos podendo, deste modo, ser uma técnica de validação demasiado optimista.

A validação com divisão da amostra é um dos métodos mais utilizados para estimar os erros de generalização. Baseia-se na divisão dos dados do problema em dois subconjuntos, mutuamente exclusivos, um para gerar o modelo, designado como conjunto de treino, e outro para a sua validação, denominado conjunto de teste. A cardinalidade dos referidos subconjuntos é variável e dependente, entre outros factores, da dimensão da base de dados. Este método apresenta como vantagens a sua simplicidade e rapidez e, como desvantagem, a redução efectiva dos dados disponíveis para o treino (Bramer, 2007; Hand et al., 2001; Larose, 2006).

A validação cruzada é uma variante ao método de validação com divisão de amostra que permite a utilização de todos os casos disponíveis, tanto para construir o modelo como para o validar (Figura 13). Neste método os dados (P) são divididos em k subconjuntos mutuamente exclusivos (P_1, P_2, \dots, P_k) de cardinalidade semelhante. Os valores de k podem variar, embora o valor dez seja o mais utilizado. Na primeira iteração são utilizados os dados dos subconjuntos P_1, P_2, \dots, P_9 para criar o modelo reservando-se o subconjunto P_{10} para teste. Na segunda iteração utilizam-se os dados dos subconjuntos P_1, P_2, \dots, P_8 e P_{10} para construir o modelo e o subconjunto P_9 para o testar, repetindo-se o processo (Figura 13). Deste modo, os modelos são treinados e

testados k vezes sendo o erro final da generalização dado pela média dos erros de validação, obtidos durante os k testes.

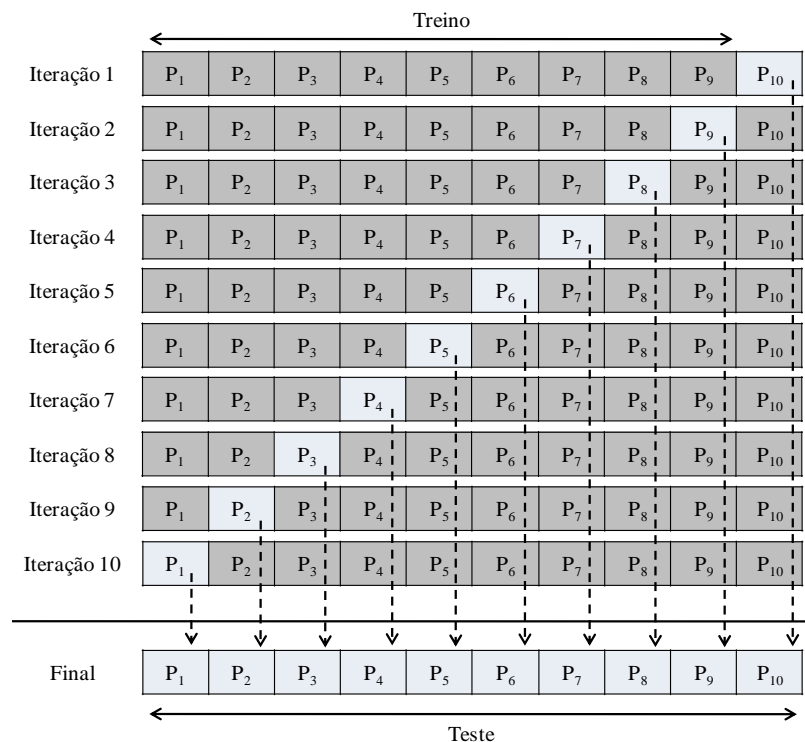


Figura 13 – Validação cruzada com dez iterações

A principal vantagem está relacionada com a utilização de todos os casos disponíveis tanto para construir o modelo como para o validar. A principal desvantagem, por seu lado, prende-se com o facto de exigir um grande esforço computacional (Bramer, 2007; Han and Kamber, 2006; Larose, 2006).

A validação cruzada é notavelmente superior à validação com divisão da amostra para BD com um número reduzido de registos, particularmente em problemas de classificação, quando é mantida a distribuição percentual das várias classes nas diversas partições (P_1, P_2, \dots, P_k) (Weiss and Kulikowski, 1990).

Quando se trata de problemas de classificação, as técnicas de avaliação mais utilizadas são a Matriz de Coincidências e as curvas ROC.

A Matriz de Coincidências é utilizada para avaliar o resultado de uma classificação, confrontando os valores previstos por um modelo com os valores desejados. Na verdade, trata-se de uma matriz $N \times N$ (onde N denota o número de classes possíveis), na qual são mapeados os valores previstos pelo modelo e os valores desejados, sob a forma de uma tabela de duas entradas. As entradas horizontais referem-se às saídas desejadas, enquanto as saídas devolvidas pelo

modelo se encontram nas entradas verticais. As células são preenchidas com os números de instâncias que correspondem ao cruzamento das entradas (Kohavi and Provost, 1998). Na Tabela 4 apresenta-se um exemplo de uma matriz de coincidências onde é possível visualizar, de um modo rápido e inequívoco, o desempenho do modelo.

No exemplo apresentado na Tabela 4, relativamente à classe X, o modelo classificou correctamente 48 instâncias e incorrectamente 4 (três classificadas como Y e uma como Z). No que concerne à classe Y todas as instâncias foram correctamente classificadas e em relação à classe Z foram classificadas correctamente 32 instâncias tendo apenas uma sido classificada incorrectamente. O erro do classificador é, neste caso 3,3 % (5 instâncias mal classificadas em 150).

Tabela 4 – Matriz de Coincidências 3 × 3

Classe	X	Y	Z
X	48	3	1
Y	0	46	0
Z	1	0	51

Considere-se, agora, um sistema de diagnóstico de uma determinada patologia no qual as classes possíveis são diagnóstico positivo ou diagnóstico negativo. Neste caso a Matriz de Coincidências simplifica-se a uma matriz 2×2 (Tabela 5) onde, para além de ter indivíduos doentes correctamente classificados (verdadeiros positivos) e indivíduos saudáveis correctamente classificados (verdadeiros negativos), é possível ter indivíduos doentes classificados como saudáveis (falso negativo) e indivíduos saudáveis classificados como doentes (falso positivo).

Tabela 5 – Matriz de Coincidências para um Modelo de Diagnóstico de uma Patologia.

Previsto Desejado	Diagnóstico Negativo	Diagnóstico Positivo
Diagnóstico Negativo	Verdadeiro Negativo (VN)	Falso Positivo (FP)
Diagnóstico Positivo	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro Positivo (VP)

A partir da matriz de confusão é possível calcular várias métricas para avaliar o desempenho do modelo (Tabela 6).

Tabela 6 – Medidas de desempenho de um modelo.

Fórmula	Descrição
$\text{Sensibilidade} = \frac{VP}{FN+VP} \times 100$	Compara os elementos da classe positiva (VP) com o número total de casos.
$\text{Especificidade} = \frac{VN}{VN+FP} \times 100$	Compara os elementos da classe negativa (VN) com o número total de casos.
$\text{Precisão} = \frac{VN+VP}{VN+FP+FN+VP} \times 100$	Compara os casos correctamente classificados (VP e VN) com o número total de casos.
$\text{Valor Preditivo Positivo} = \frac{VP}{VP+FP} \times 100$	Probabilidade de um caso classificado pelo modelo como positivo ser, de facto, positivo.
$\text{Valor Preditivo Negativo} = \frac{VN}{FN+VN} \times 100$	Probabilidade de um caso classificado pelo modelo como negativo ser, de facto, negativo.

Outra das medidas de avaliação dos modelos de classificação são as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A análise ROC (Egan, 1975) surgiu no âmbito da “*Teoria da Detecção de Sinal*”, desenvolvida durante a II Guerra Mundial para a análise de imagens de radar. A sua utilidade foi reconhecida mais tarde e a sua utilização alargou-se a diversas áreas como, por exemplo, à comparação de exames clínicos para diagnósticos médicos (Ribeiro, 2003). A curva ROC (Figura 14) permite visualizar o compromisso entre a sensibilidade e a selectividade do modelo sendo, esta última, definida como a diferença entre a unidade e a especificidade do modelo. A comparação do desempenho de diferentes modelos pode ser feita utilizando a área sob a curva (AUC acrónimo derivado da designação inglesa *Area Under Curve*) (Metz, 1978). A AUC pode ser interpretada como a probabilidade de um exemplo positivo, escolhido aleatoriamente, ser classificado como tal. Na Tabela 7 apresenta-se a relação entre a AUC e o poder discriminante do modelo (Metz, 1978).

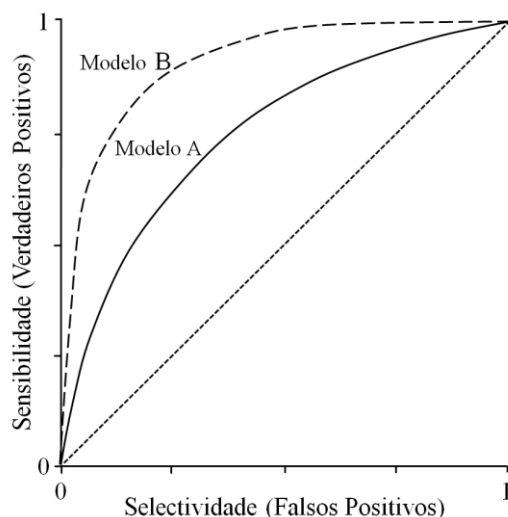


Figura 14 – Comparação do desempenho de dois modelos baseada na área sob a curva ROC. O modelo A exibe pior desempenho que o modelo B porque a área sob a curva é inferior.

Tabela 7 – Relação entre os valores da área sob a curva ROC e o poder discriminativo de um modelo de classificação.

AUC	Poder Discriminativo do Modelo
$\leq 0,5$	Não existe
$]0,5; 0,7[$	Discriminação fraca
$[0,7; 0,8[$	Discriminação aceitável
$[0,8; 0,9[$	Discriminação boa
$\geq 0,9$	Discriminação muito boa

II. Parte Experimental

1. Problemática

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares têm sido a principal causa de morte nos países desenvolvidos e estão, rapidamente, a tornar-se líderes de mortalidade nos países em desenvolvimento. Em Portugal estas doenças já são a principal causa de morte, e umas das principais causas da elevada morbilidade, registadas em episódios de internamento hospitalar. A mortalidade prematura é aumentada em indivíduos susceptíveis a aterogénese acelerada provocada pela acumulação de factores de risco.

A triagem de pacientes com dor pré-cordial constitui um desafio crítico para os profissionais de saúde envolvidos neste processo, nomeadamente, enfermeiros e médicos do Serviço de Urgência (SU). A admissão hospitalar implica custos financeiros e recursos logísticos e que têm de ser considerados em episódios clínicos de baixa probabilidade de Síndrome Coronário Agudo. Porém, esta situação é delicada, uma vez que, por vezes, é ténue a diferença entre uma situação de baixa probabilidade de SCA e enfarte agudo do miocárdio.

Para além dos sintomas apresentados na admissão ao SU e das evidências de situação patológica no electrocardiograma, os marcadores bioquímicos cardíacos são essenciais no diagnóstico de SCA. Não raras as vezes, a primeira avaliação clínica dos pacientes é limitada ou por sintomas atípicos ou por o primeiro electrocardiograma ter um perfil sem alterações patológicas. Os marcadores bioquímicos são fundamentais no diagnóstico de SCA quando a sua utilização é adequada ao episódio clínico e segue critérios de utilização.

Nos dias de hoje, qualquer paciente admitido num SU hospitalar, muitas vezes no primeiro contacto, ou seja, na primeira abordagem diagnóstica desencadeia uma série de meios de diagnóstico úteis para o médico, nomeadamente, uma série de análises clínicas, as quais poderão ser úteis quer no diagnóstico de uma patologia, quer numa exclusão de diagnósticos. No caso específico de SCA estabeleceu-se a utilização de três marcadores bioquímicos para o diagnóstico e estratificação de risco: Troponina I (TNI), CK-MB *massa* e Mioglobina (MIO). Sabendo que estes três marcadores são diferentes entre si do ponto de vista do tempo de libertação do interior das células, da função que exercem, do intervalo de tempo em que se mantêm elevados, etc, é cada vez mais importante conhecer qual utilidade real de cada um deles na primeira abordagem diagnóstica de SCA.

Na urgência hospitalar, quando há suspeita de SCA, avaliam-se marcadores mais específicos de lesão do tecido muscular cardíaco, como a Troponina I, a CK-MB

massa e marcadores mais inespecíficos como a mioglobina. Este estudo foi proposto pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora, em colaboração com o Serviço de Cardiologia do Hospital do Espírito Santo de Évora (HESE) com vista à valorização dos marcadores cardíacos como um dos meios de diagnóstico de SCA.

2. Objectivos

Neste estudo pretende-se conhecer a importância e o desempenho dos marcadores cardíacos no diagnóstico de SCA, em pacientes admitidos no Serviço de Urgência com suspeita de SCA, bem como em pacientes internados no Serviço de Cardiologia com SCA.

De forma a atingir este objectivo, foram delineados alguns objectivos específicos:

- Conhecer e caracterizar os métodos utilizados na quantificação dos marcadores cardíacos (Imunoquimioluminescência);
- Compreender o significado clínico dos marcadores cardíacos Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina;
- Avaliar a evolução dos níveis sanguíneos dos marcadores cardíacos de necrose do miocárdio (Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina) e correlacioná-los com os desfechos clínicos numa população com suspeita/diagnóstico de SCA;
- Identificar e seleccionar os marcadores com maior interesse no diagnóstico e na monitorização de SCA.

3. Metodologia

3.1. População em estudo

O presente trabalho foi realizado no Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora- EPE (HESE- EPE), durante o período de 15 de Fevereiro até 15 de Maio de 2011. O estudo teve aprovação pelo Comité de Ética do HESE (Anexo I). Este estudo incidiu sobre duas populações: uma população constituída pelos pacientes do Serviço de Urgência com análise dos marcadores cardíacos na admissão

(n=1917), e uma população constituída pelos pacientes internados no Serviço de Cardiologia com diagnóstico de SCA (n=106). A recolha de dados nos pacientes admitidos no Serviço de Urgência decorreu entre 15 de Fevereiro até 15 de Maio de 2011 e a recolha de dados de pacientes internados no Serviço de Cardiologia decorreu entre 15 de Novembro e 15 de Maio de 2011.

Para a recolha de dados consultaram-se os processos clínicos do SU, no *software* informático de gestão hospitalar ALERT®; os processos clínicos dos internamentos no Serviço de Cardiologia, em suporte de papel (Anexo II); bem como todos os valores de marcadores cardíacos e outras análises no *software* WebApollo®. No *software* ALERT® recolheram-se dados demográficos, história clínica, exames complementares de diagnóstico e diagnóstico final. No Serviço de Cardiologia recolheram-se dados demográficos dos pacientes, história clínica, valores dos marcadores cardíacos e outros marcadores relevantes para a monitorização da patologia em vários períodos do internamento até ao momento da nota de alta para constituição das bases de dados (*Microsoft Office Excel® 2007*) com as informações relevantes relativas a cada paciente. Da amostra inicial do SU (n=1928) foram excluídos os casos que não continham os valores dos três marcadores cardíacos, ficando as amostras finais com n=1917 (Serviço de Urgência) e n=106 (Serviço de Cardiologia).

3.2. Parâmetros em estudo

Para a valorização dos marcadores cardíacos no diagnóstico de SCA foram colhidas amostras de plasma para a quantificação *in vitro* de Troponina I, CK-MB massa e Mioglobina.

Os valores de referências dos marcadores cardíacos utilizados pelo Laboratório do Serviço de Patologia Clínica do HESE estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Valores de normais de referência dos marcadores cardíacos de diagnóstico de SCA.

	Valor de Referência	Unidade
Troponina I	0,00- 0,03	ng/mL
CK-MB massa	<2,4	
Mioglobina	<121,0	

Estes valores foram estabelecidos com base nas recomendações da AHA e ECC (Hamm et al., 2011; Thygesen et al., 2010), nas recomendações dos equipamentos utilizados na quantificação dos marcadores, bem como nos valores normalizados para a população do Distrito de Évora.

3.3. Técnicas e Métodos

Os marcadores cardíacos de diagnóstico de SCA, TNI, CK-MB *massa* e Mioglobina, foram quantificados no sistema de imunodiagnóstico **VITROS 5600** (*Ortho Clinical Diagnostics*). Este sistema utiliza o método de imunoquimioluminescência.

A quimioluminescência consiste na emissão de energia sob a forma de radiação electromagnética na região do visível e quando utilizada em associação com técnicas imunológicas, permite quantificar a radiação electromagnética na região do visível emitida em unidades relativas de luz (RLU), a qual é proporcional à quantidade de substância a quantificar (Edwards, 1999; Zhao, et al., 2009). A técnica imunológica que utiliza a quimioluminescência, baseia-se na ligação anticorpo-antigénio, em que um dos reagentes (Anticorpo marcado) é conjugado à substância a analisar (marcador), que quando activada, emite radiação electromagnética na região do visível. Os fotões são medidos através de um fotomultiplicador que tem a função de converter a luz emitida pelos fotões em impulsos eléctricos. Estes impulsos são lidos em unidades relativas de luz (Pavia, et al., 2004).

Os marcadores TNI, CK-MB *massa* e MIO, foram, como referido, quantificados por imunoquimioluminescência, que envolve a reacção simultânea do marcador presente na amostra com um anticorpo biotilado (anti-marcador monoclonal de rato) e um conjugado de anticorpo marcado com peroxidase de rábano (HRP) (anti-marcador monoclonal de rato). O complexo antigénio-anticorpo é captado pela estreptavidina existente nos poços. Os materiais não ligados são removidos por lavagem. O conjugado HRP ligado é medido por uma reacção luminescente. É adicionado um reagente contendo substratos luminogénicos (um derivado de luminol e um sal perácido) e um agente de transferência de electrões aos poços. O HRP no conjugado ligado catalisa a oxidação do derivado de luminol, produzindo radiação electromagnética na região do visível. O agente de transferência de electrões (um substituto da acetanilida, a 3-cloro 4-hidroxiacetanilida) amplifica o sinal luminoso produzido e prolonga e respectiva emissão. Os sinais luminosos são lidos pelo sistema em RLU (*relative light unit*). A quantidade de conjugado HRP ligado é directamente proporcional à concentração de marcador presente na amostra.

A Figura 15 ilustra o esquema da reacção de imunoquimioluminescência utilizada na quantificação de cada um dos marcadores cardíacos TNI, CK-MB massa e MIO, através dos *kits* específicos para cada um dos marcadores em estudo (*Kit Troponina I*, *Kit CK-MB massa* e *Kit Mioglobina* da *Ortho Clinical Diagnostics*) (Tabela I, Anexo III).

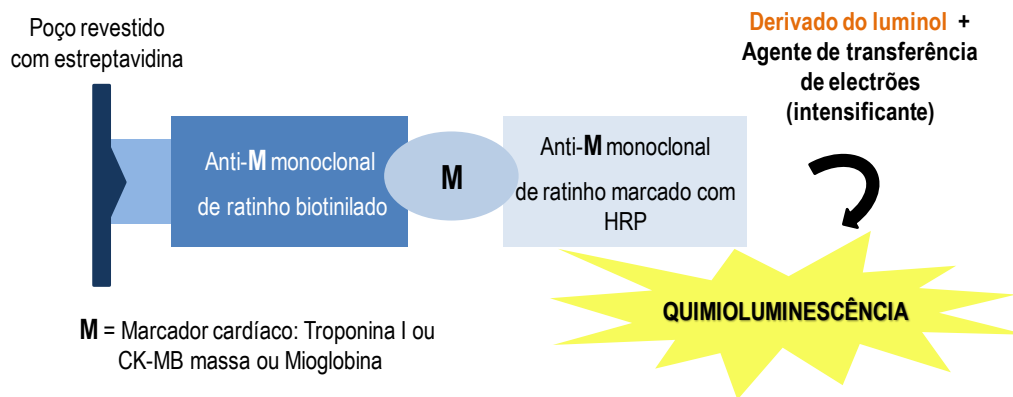


Figura 15 – Esquema tipo da reacção de quantificação dos marcadores cardíacos.

3.4. Análise de dados

Para análise estatística dos dados foram utilizados o *software Microsoft Excel 2007*® e o *software SPSS*® (*Statistical Package for the Social Sciences*®), versão 18.0, para Windows. As variáveis quantitativas foram apresentadas em valor médio, desvio-padrão, mediana, valor máximo, valor mínimo, percentil 25 e percentil 75; e as variáveis qualitativas em frequência absoluta e respectiva percentagem. A existência de associações entre variáveis qualitativas foi testada recorrendo ao teste não paramétrico *Kruskal-Wallis*, teste alternativo à *One-way ANOVA*. Este teste foi utilizado com um nível de confiança de 95%. Consideraram-se valores significativos, aqueles cuja probabilidade de ocorrência foi superior a 95% ($p < 0,05$) e não significativos aqueles cuja probabilidade de ocorrência foi inferior a 95% ($p > 0,05$).

Na avaliação da performance dos marcadores cardíacos, recorrendo ao *software Microsoft Excel 2007*®, calcularam-se os parâmetros descritos na Tabela 6 do ponto 4.3.2 para a população em geral ($n=1917$) e para a população dividida em faixas etárias. Recorreu-se às informações provenientes da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*), para os três marcadores (TNI, CK-MB *massa* e MIO). Para a visualização das curvas ROC, recorreu-se ao *software SPSS*® versão 18.0.

No que respeita ao processo de Descoberta de Conhecimento em Bases de Dados, procurou-se utilizar uma ferramenta não comercial que permitisse implementar Árvores de Decisão tendo a escolha recaído na ferramenta WEKA (*Waikato*

Environment for Knowledge Analysis). Foi utilizado o algoritmo C4.5 que, nesta ferramenta, é designado por J.48 tendo-se utilizado a parametrização sugerida pelo software (Hall et al., 2009). No que concerne à validação dos resultados esta ferramenta permite a utilização de validação com divisão da amostra e de validação cruzada. Além do exposto, permite que o utilizador defina o número de repetições tendo em vista assegurar a significância estatística dos resultados. No presente trabalho cada simulação foi executada vinte vezes. Em cada uma delas os registos da BD foram aleatoriamente divididos em dois conjuntos mutuamente exclusivos. O conjunto de treino, composto por 67% dos exemplos e o conjunto de teste, constituído pelos restantes.

Como foi referido anteriormente, o processo de DCBD comporta várias etapas, as quais se podem observar na Figura 12. As etapas mencionadas podem ser agrupadas em duas grandes tarefas. A primeira está relacionada com a preparação dos dados no que concerne à sua selecção, pré-processamento e transformação. A segunda tarefa, designada por modelação, inclui a aplicação de ferramentas de DM, a visualização a interpretação e a avaliação dos resultados.

A qualidade dos dados e a forma como se encontram estruturados pode condicionar o sucesso e a utilidade de uma análise inteligente dos mesmos. Na etapa de preparação dos dados são realizados procedimentos que visam melhorar a qualidade dos dados, contribuindo para que a etapa de *Data Mining* seja realizada de forma mais eficiente. Quando se analisa uma BD podem ser identificados diversos tipos de problemas que podem estar relacionados com o tamanho e dimensionamento da BD, a volatilidade dos dados, a ausência de algum atributo relevante, a presença de ruído e com a existência de dados incompletos, omissos ou desconhecidos.

Existem diversas técnicas, com origem na estatística e na matemática, para resolver os problemas relacionados com dados incompletos, omissos ou desconhecidos, tais como os métodos Bayesianos (Gelman et al., 2003) e os métodos de imputação (Little, 1992; Mamedov and Udalov, 2002; Rubin, 1996; Schafer, 1999). Um dos métodos de imputação mais comuns em BD com elevado número de registos consiste na eliminação dos exemplos com dados omissos. No entanto, em algumas situações, este método pode conduzir a alterações significativas na representatividade dos dados relativamente ao universo em estudo e conduzir a amostras muito pequenas. Contudo, no presente trabalho optou-se por este método uma vez que existiam poucos dados omissos.

Após terem sido descartados os registos incompletos fez-se a distribuição do número de casos por classe, tendo em vista avaliar a necessidade de adoptar estratégias que possam melhorar o desempenho das ferramentas de *Data Mining*. A

análise das distribuições, apresentadas na Figura 18, mostra a existência de uma desproporção entre o número de casos incluídos em cada uma das classes. Este desequilíbrio, de acordo com Weiss e Provost (Weiss and Provost, 2001), pode originar modelos com pior desempenho na previsão das classes minoritárias, sendo normalmente apontadas duas razões para esta situação. A primeira deriva do facto das regras geradas para a classe minoritária serem baseadas em menos exemplos e, conseqüentemente, mais sobreajustadas. A segunda razão prende-se com o facto de a classe mais frequentemente prevista ser a maioritária existindo, portanto, uma probabilidade maior de classificar, de forma incorrecta, os exemplos da classe minoritária.

Existem diversas estratégias que visam tornar a distribuição de classes mais equilibrada. Um dos métodos, designado por *under-sampling*, consiste em criar uma amostra mais pequena do conjunto de exemplos da classe maioritária. Em sentido oposto, no método de *over-sampling*, são gerados casos, a partir dos casos iniciais, de forma a aumentar a classe minoritária. No entanto, deve ser salientado que este balanceamento acontece somente para o conjunto de treino mantendo-se, no conjunto de teste, a distribuição original. A principal desvantagem do método de *under-sampling* prende-se com o facto de poder desprezar dados potencialmente úteis. No método de *over-sampling*, por seu lado, as desvantagens estão relacionadas com o aumento da cardinalidade do conjunto de treino e, conseqüentemente, do tempo de computação podendo, ainda, dar origem a problemas sobre-ajustamento (Pal and Jain, 2005).

No presente trabalho, atendendo ao número de exemplos pertencentes a cada uma das classes, para não correr o risco de descartar casos potencialmente relevantes, optou-se pelo método de *over-sampling* à semelhança do que tem sido feito noutros trabalhos (Pinto et al., 2009).

3.5. Organigrama

O trabalho desenvolvido encontra-se esquematizado no organigrama da Figura 16.

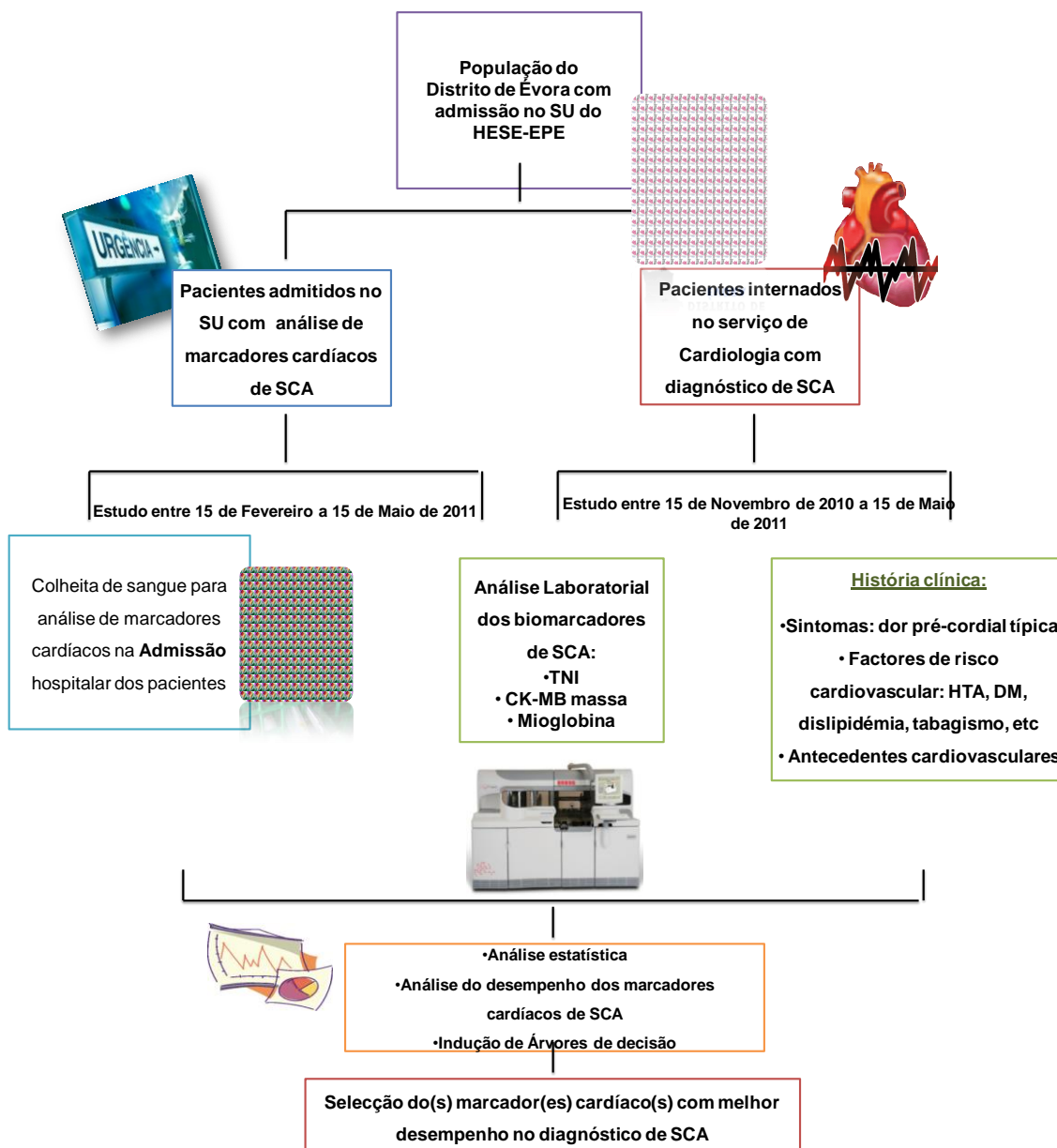


Figura 16 – Organigrama do estudo.

3.6. Procedimento Experimental

3.6.1. Colheita e preparação das amostras

A colheita das amostras de sangue foi efectuada em tubos com anticoagulante EDTA ou heparinato de lítio. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 2000 *g* durante 10 minutos para separação do plasma.

3.6.2. Doseamento dos marcadores cardíacos

As amostras de plasma para quantificação de TNI, CK-MB *massa* e MIO foram colocadas em *racks* específicas e introduzidas no Sistema de Imunodiagnóstico integrado da *Ortho Clinical Diagnostics*. O volume de plasma utilizado foi de 80 μL , o qual foi pipetado automaticamente. A composição do *Kit* de reagentes utilizados na quantificação de cada parâmetro do perfil cardíaco estudado encontra-se descrita na Tabela I, Anexo III.

3.6.3. Controlo de Qualidade

Na monitorização da precisão dos procedimentos analíticos para a quantificação de TNI, CK-MB *massa* e MIO foram utilizados controlos específicos da *Ortho Clinical Diagnostics*. Este procedimento realiza-se diariamente, de forma semelhante à análise das amostras dos pacientes e após cada calibração do aparelho.

Na calibração do Sistema de imunodiagnóstico integrado VITROS 5600 utilizaram-se calibradores específicos para a quantificação de TNI, CK-MB *massa* e MIO. Este procedimento ocorre sempre que se procede à alteração da embalagem de reagentes, à mudança do lote de reagente e dos materiais de controlo de qualidade e quando há reajuste nos valores de controlo.

3.7. Material, reagentes e equipamento¹

- *Kit Troponina I (Ortho Clinical Diagnostics)*
- *Kit CK-MB massa (Ortho Clinical Diagnostics)*

¹ A composição dos kits encontra-se no Anexo III

- *Kit Mioglobina (Ortho Clinical Diagnostics)*
- Calibrador
- Cuvetes de amostras (*Ortho Clinical Diagnostics*)
- Tabuleiros de *racks* (*Ortho Clinical Diagnostics*)
- *Racks* de amostras, de controlo e de calibração (*Ortho Clinical Diagnostics*)
- Tubos de amostras
- Centrífuga
- Sistema de imunodiagnóstico VITROS 5600 (*Ortho Clinical Diagnostics*)

4. Resultados e Discussão

Como referido anteriormente, incidiu sobre duas populações distintas: os pacientes admitidos no Serviço de Urgência com análise de marcadores cardíacos (Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina) (n=1917) durante três meses e os pacientes admitidos no Serviço de Cardiologia com diagnóstico de SCA (n=106), durante os seis meses.

Este estudo teve como objectivos avaliar o desempenho dos marcadores cardíacos no diagnóstico de SCA, em pacientes admitidos no Serviço de Urgência com suspeita de SCA, bem como em pacientes internados no Serviço de Cardiologia com diagnóstico de SCA, com vista a poder acompanhar a evolução dos níveis sanguíneos dos marcadores cardíacos de necrose do miocárdio (Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina), com os desfechos clínicos numa população com suspeita/diagnóstico de SCA e identificar e seleccionar os marcadores com maior interesse no diagnóstico e na monitorização de SCA

4.1. Serviço de Urgência

4.1.1. Características gerais da população em estudo

Durante o período em que decorreu o estudo, 15 Fevereiro de 2011 a 15 de Maio de 2011 foram admitidos 14322 pacientes no Serviço de Urgência do HESE-EPE, dos quais 1917 foram objecto deste estudo os que incluíram análise dos marcadores cardíacos (Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina) A Figura 17 representa a distribuição do número de pacientes admitidos no Serviço de Urgência.

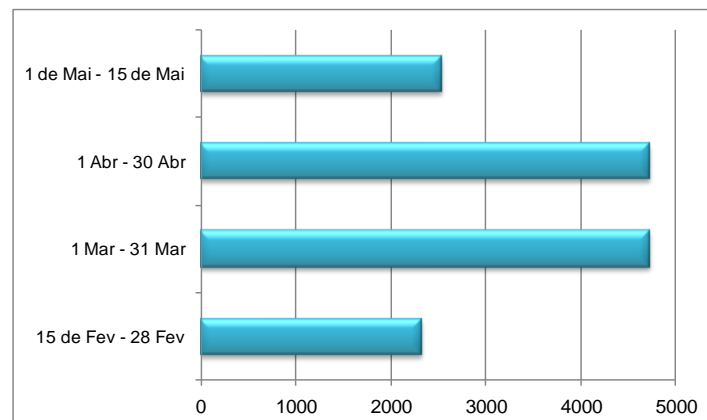


Figura 17 – Distribuição do número de pacientes admitidos no Serviço de Urgência (NETSIG-CI).

Assim, o estudo de análise dos marcadores cardíacos no SU incidu sobre 1917 pacientes (correspondentes a 13,4% do total de pacientes admitidos no SU), nos quais 6% (n=116) foram diagnosticados com SCA, tendo os restantes 94% (n=1801) como desfecho clínico outro diagnóstico (Figura 18).

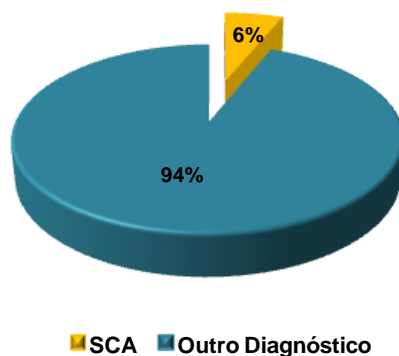


Figura 18 – Distribuição da percentagem de pacientes diagnosticados com SCA e com outros diagnósticos, na admissão no SU.

A Direcção Geral de Saúde refere que a perspectiva, a nível internacional, é de um crescimento do número de casos de SCA até ao ano de 2025 (DGS, 2006). A reduzida incidência de SCA no caso da população em estudo, não significa necessariamente uma baixa incidência de SCA, mas que há análise indiscriminada dos marcadores cardíacos, frequentemente em situações em que não são referidos sintomas isquémicos nem existem alterações no perfil electrocardiográfico.

A Figura 20 representa a distribuição por sexos da população em estudo.

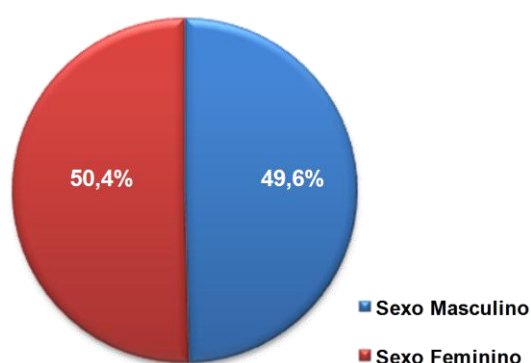


Figura 19 Distribuição da população estudada no SU, por sexo (%)

A Figura 20 - Distribuição das frequências de idades e das faixas etárias dos pacientes da população estudada no SU. Figura 20 representa a distribuição de frequência de idades da população.

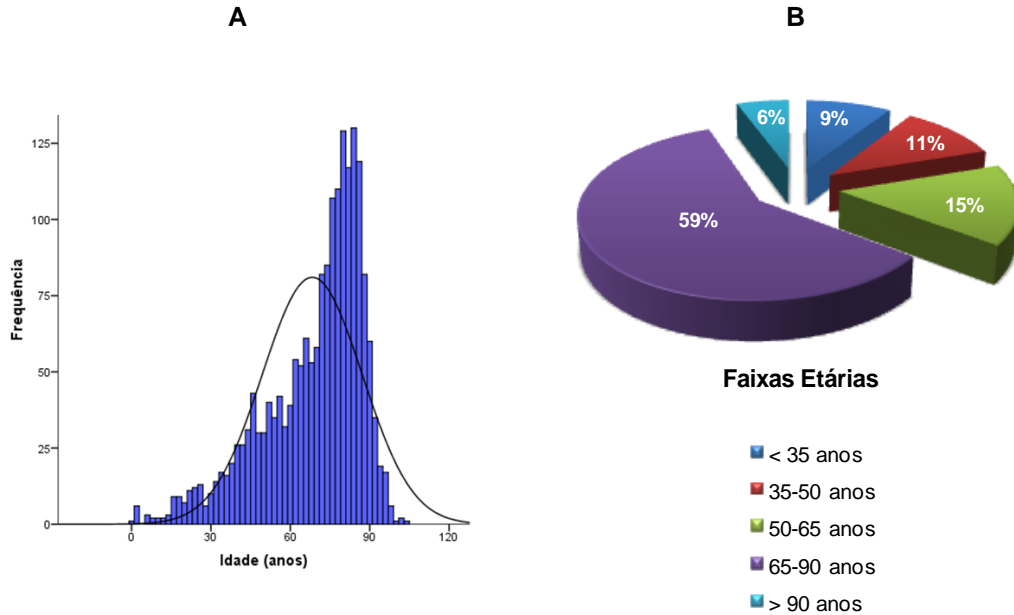


Figura 20 - Distribuição das frequências de idades e das faixas etárias dos pacientes da população estudada no SU.

A média de idades da população em estudo foi de $68 \pm 18,9$ anos (média \pm desvio padrão), sendo a idade mínima de 0 anos e a máxima de 103 anos (Figura 20 A).

Pela observação da distribuição de frequências (Figura 20 A) e pela análise dos coeficientes de assimetria e curtose (Tabela II, Anexo IV), verificou-se que a população constituída pelos pacientes admitidos no SU apresenta uma distribuição assimétrica à esquerda (coeficiente de assimetria <0) e leptocúrtica (coeficiente de curtose >0), que denota uma população envelhecida.

Para a avaliação da distribuição por faixa etária procedeu-se à classificação dos pacientes em cinco faixas etárias: Faixa etária I, menores que 35; Faixa etária II, 35 a 50 anos; Faixa etária III, 50 a 65 anos; Faixa etária IV, 65 a 90 anos e Faixa etária V, com 90 ou mais anos. A distribuição da população por faixas etárias encontra-se representada na Figura 20 B.

Nos pacientes admitidos no SU verificou-se que a faixa etária mais frequente, com 59% do total de pacientes ($n=1135$), foi a das idades compreendidas entre 65 e 90 anos. O facto de existir um maior número de pedidos de análises de marcadores cardíacos por parte dos Clínicos para pacientes com idades superiores a 65 anos,

reflecte a necessidade de monitorização de complicações cardiovasculares nestas idades, em que o risco das patologias do foro cardíaco é mais elevado (Antman, et al., 2000).

Na Figura 21 apresenta-se a distribuição dos pacientes por faixa etária e por diagnóstico final. Pode-se verificar que abaixo dos 35 anos não existe nenhum paciente com SCA e que é também na faixa etária entre os 65 e os 90 anos que surgem mais casos diagnosticados com SCA.

Em relação ao sexo dos pacientes, o presente estudo incide sobre um total de 1917 indivíduos dos quais 50,4% pertencem ao sexo feminino e 49,6% pertencem ao sexo masculino (Figura 22).

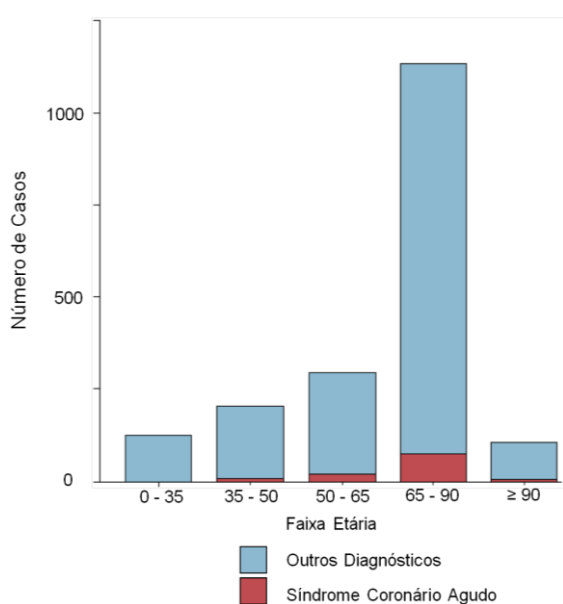


Figura 21- Distribuição dos pacientes da população estudada no SU, por faixa etária e diagnóstico final.

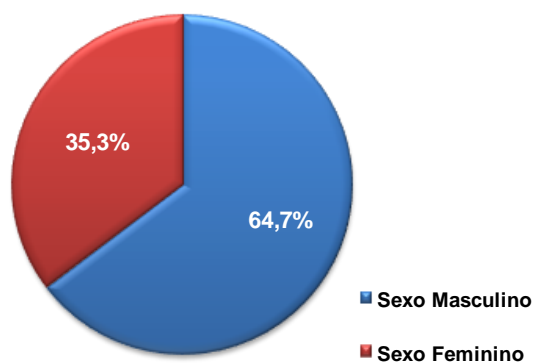


Figura 22 – Distribuição da população estudada no SU, por sexo (%)

A faixa etária em que se verificou uma maior incidência de SCA (65 - 90 anos) é também identificada noutros estudos, como sendo a de maior risco para eventos cardíacos como SCA. O factor idade, também acrescenta vários factores de risco inerentes que aceleram o aparecimento deste síndrome (Antman et al., 2000; Hamm et al., 2011).

4.1.2. Características da população com SCA

Na população em estudo, observou-se uma prevalência de SCA para o sexo masculino, com 64,7% (n=75) (Figura 23). Estudos anteriores referem uma maior incidência no sexo masculino nos pacientes com idades entre os 30 e os 70 anos (Hamm et al., 2002).

A desigualdade entre os sexos deve-se ao efeito cardioprotector do estrogénio nas mulheres. No período pós-menopausa, a incidência de SCA ocorre com frequência semelhante em ambos os sexos (Allender et al., 2008; Antman, et al., 2000; Bassand et al., 2007).

A Tabela 9 mostra a distribuição dos pacientes da amostra em estudo (n=1917), por faixa etária. A análise da distribuição do número de pacientes revelou que as faixas etárias com maior número de paciente com diagnóstico de SCA, foram aquelas que compreendiam idades entre os 50 a 65 anos (7,1%), 65 a 90 anos (6,6%) e maiores de 90 anos (6%). Nos pacientes com idades inferiores a 35 anos não foram diagnosticados casos de SCA. Noutros estudos, pacientes com idade superior a 70 anos têm mais risco de SCA, em idades inferiores a acumulação de factores de risco cardiovascular aparece como indicador de risco de SCA (Antman et al., 2000)

Figura 23 – Percentagem de pacientes com diagnóstico de SCA. (n=116)

Tabela 9 – Distribuição do número de pacientes por faixa etária (N), frequência de pacientes com SCA e percentagem de pacientes com diagnóstico de SCA por faixa etária.

FE (anos)	N	Pacientes com SCA	SCA / FE (%)
0 - 35	175	0	0
35 – 50	204	8	3,9
50 – 65	296	21	7,1
65 - 90	1135	75	6,6
≥ 90	107	6	6

4.1.3. Estudo estatístico dos parâmetros bioquímicos no SCA

A análise dos valores de Troponina I dos pacientes com SCA no Serviço de Urgência (n =116) revelou que a média dos valores de TNI foi de $1,55 \pm 5,578$ ng/mL e a mediana foi de 0,14 ng/mL, com valores mínimos e máximos de TNI de 0,01 ng/mL e de 47,5 ng/mL, respectivamente (Tabela IV, anexo V). A curva de distribuição da variável Troponina I apresentou uma assimetria positiva (à esquerda) e uma forma leptocúrtica (.Figura 24, Tabela IV, Anexo V). A distribuição dos valores de concentração concentrou-se sobretudo em valores da ordem dos 0,03 ng/mL correspondente ao valor limite de referência de SCA. No entanto, foram observados alguns casos de SCA com valores de TNI inferiores a 0,03 ng/mL. Este facto pode ser devido ao tempo de evolução de SCA tenha sido de poucas horas, ainda insuficiente para se detectar um valor de TNI elevado. Estas proteínas só aumentam a sua concentração na corrente sanguínea passadas 3 a 4 horas após necrose do miocárdio (Antman, et al., 2000; Apple, 1998; Bassand, et al., 2007).

Valores extremos de Troponina I, acima de 20,00 ng/mL, podem relacionar-se com um tempo de evolução superior, que permitiu a elevação dos valores deste marcador cardíaco. Outra possível causa é a co-existência de outras patologias que também apresentam valores de Troponina I elevados, como embolismo pulmonar, insuficiência renal, rabdomiólise com dano cardíaco, etc (Agewall, et al., 2011; Thygesen, et al., 2010).

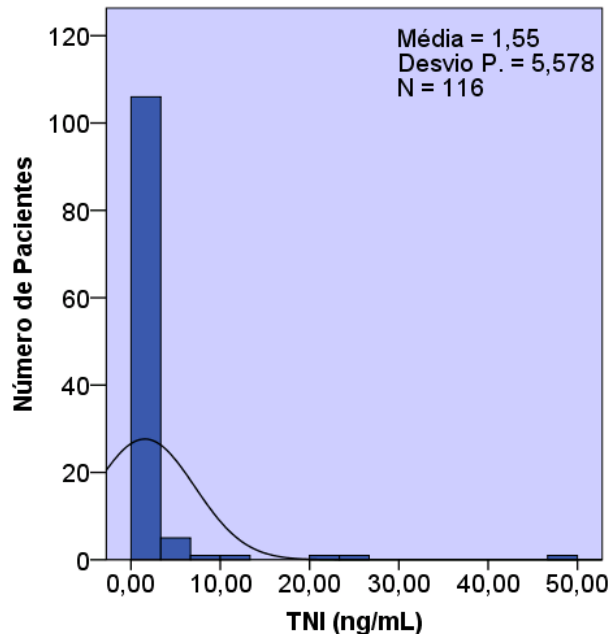


Figura 24 – Histograma da variável Troponina I com a respectiva representação da curva de normalidade (n=116).

A análise estatística dos valores de CK-MB *massa* dos pacientes com SCA no Serviço de Urgência (n =111) revelou que a média dos valores de TNI foi de $7,834 \pm 5,578$ ng/mL e a mediana foi de 2,30 ng/mL, com valores mínimos e máximos de CK-MB *massa* de 0,2 ng/mL e de 128 ng/mL respectivamente (Tabela IV, Anexo V). A curva de distribuição da variável CK-MB *massa* apresentou uma assimetria positiva (à esquerda) e leptocúrtica (Figura 25, Tabela IV, Anexo V).

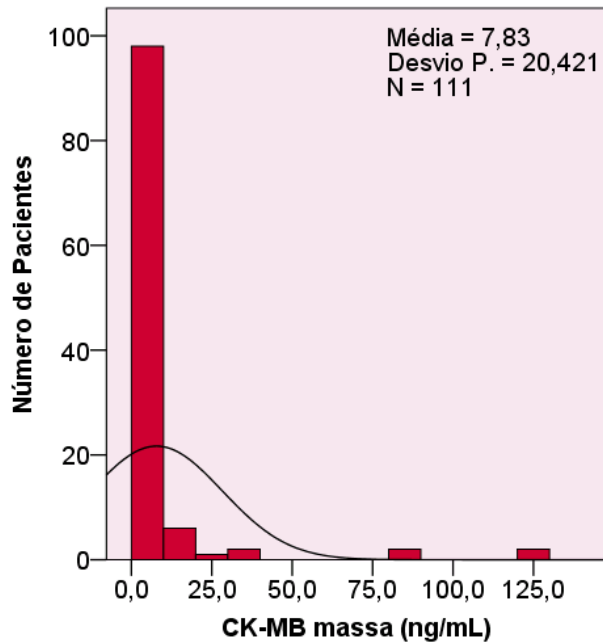


Figura 25 – Histograma da variável CK-MB massa com a respectiva representação da curva de normalidade (n=111).

A análise estatística dos valores de Mioglobina dos pacientes com SCA no Serviço de Urgência (n =111) revelou que a média dos valores de MIO foi de $365,52 \pm 1505,261$ ng/mL e a mediana foi de 96,0 ng/mL, com valores mínimos e máximos de MIO de 15,50 ng/mL e de 15560 ng/mL, respectivamente (Tabela IV, anexo V). A curva de distribuição da variável Mioglobina apresentou uma assimetria positiva (à esquerda) e leptocúrtica (Figura 24, Tabela IV, anexo V). Como referido anteriormente, a mioglobina é um marcador precoce, libertado logo nas primeiras horas como resposta às lesões no miocárdio, mas também a outras lesões do músculo esquelético. Como por exemplo em situações de rabdomiólise (lesão do músculo esquelético), em que este marcador atinge valores muito elevados (Christenson and Duh, 1999; Hollander, 2005; Melanson, et al., 2004; Thygesen et al., 2007).

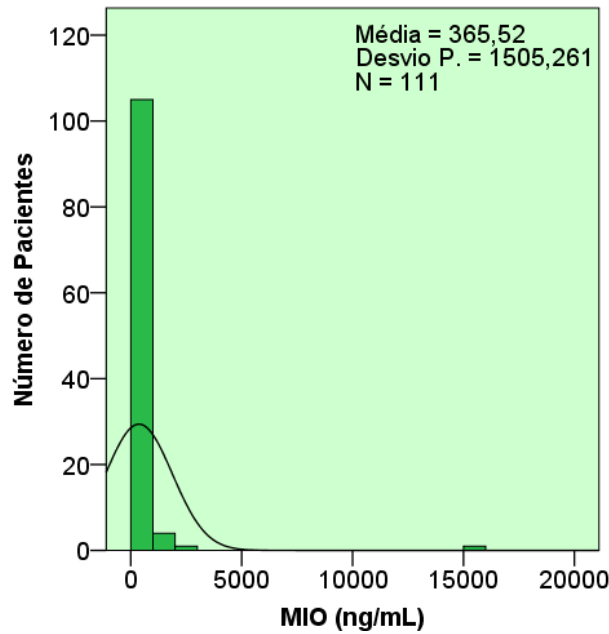


Figura 26 – Histograma da variável Mioglobina com a respectiva representação da curva de normalidade (n=111).

Na Figura 27 encontram-se os histogramas de valores de outros marcadores úteis na estratificação de risco de SCA.

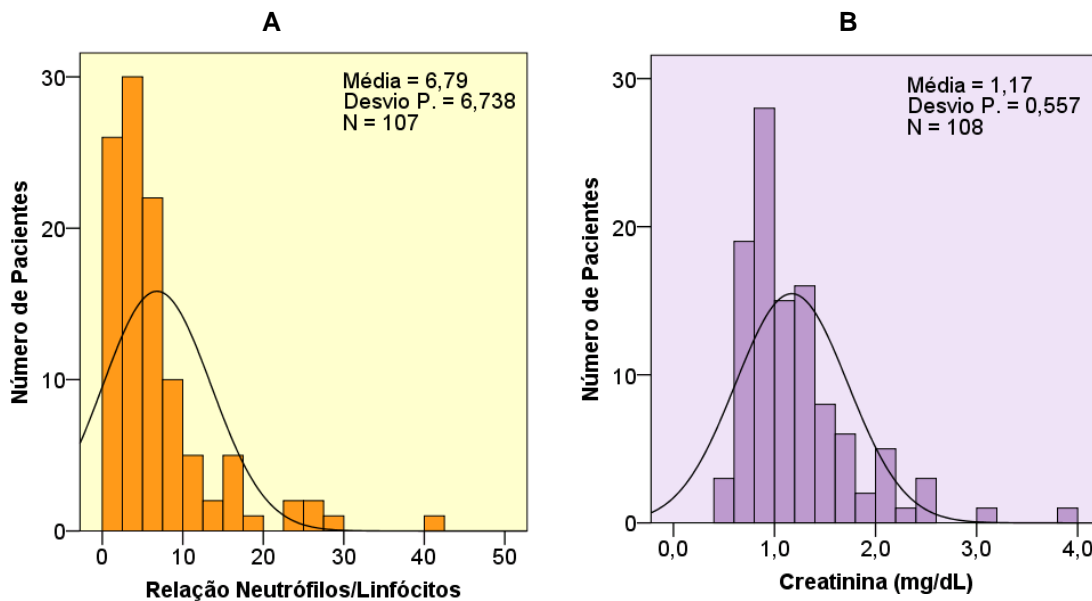


Figura 27 – Histograma de outros marcadores importantes no SCA dos pacientes com SCA admitidos no SU (n=116). A- Histograma da razão Neutrófilos/ Linfócitos (n=107)
B- Histograma da Creatinina (mg/dL) (n=108)

A análise estatística dos valores da relação neutrófilos /linfócitos (N/L) (n=107) dos pacientes com SCA (Figura 27 A), revelou que a média dos valores da razão N/L

foi de $6,79 \pm 6,74$ e a mediana foi 4,86, com valores mínimos e máximos de razão N/L de 0,63 e de 40,67 respectivamente (Tabela V, anexo V). A razão neutrófilos/linfócitos apresenta uma correlação com o diagnóstico final de SCA, uma vez que reflete um estado de neutrofilia (estado inflamatório sistêmico resultante da instabilização da placa de ateroma) e linfopenia (stress fisiológico agudo presente em situações de SCA). Ainda não se considera um valor de corte para o aumento do risco no SCA, pois este valor é dependente dos valores normais da população em causa (Zahorec, 2001). No estudo o valor limite considerado para a análise da razão N/L em pacientes com SCA, foi o valor correspondente ao terceiro quartil (quartil mais elevado) da população, que neste caso foi o valor 8. Assim, sabendo que a média dos valores de N/L foi de 6,79 e o máximo de 40,67, verifica-se que muitos dos pacientes com SCA tinham esta razão elevada.

A análise estatística dos valores de concentração de creatinina (mg/dL) (n=108) dos pacientes com SCA (Figura 27 B), revelou que a média dos valores de creatinina foi de $1,17 \pm 0,56$ e a mediana foi 1, com valores mínimos e máximos de creatinina (mg/dL) de 0,5 e de 3,9 respectivamente (Tabela V, Anexo V). Considerando o valor de referência para a creatinina no soro de 1,5 mg/dL a média dos valores da população em estudo teve abaixo do limite, o que sugere que não existiam muitos pacientes com comprometimento da função renal.

Vários estudos indicam que o aumento do risco de SCA e de complicações adjacentes é proporcional à elevação dos níveis de creatinina no soro na admissão (Fácila, et al., 2006), considerando-se um valor elevado de creatinina quando a sua concentração no soro é de 1,5 mg/dL. Mas prática não existe um valor de referência, além do qual, os pacientes apresentam claramente um aumento do risco, ou seja, quanto mais elevados os valores de creatinina no soro, pior é o prognóstico de SCA. São várias as causas possíveis por detrás desta realidade. Por um lado, os pacientes com insuficiência renal têm uma elevada prevalência de factores de risco cardiovascular, como dislipidémias, diabetes mellitus ou aterosclerose. Por outro lado, os níveis de troponinas são mais elevados nestes pacientes, o que também aponta para um prognóstico mais grave. De acordo com as regras de diagnóstico e monitorização de SCA, estes pacientes com insuficiência renal devem receber um tratamento agressivo, mas com menos estratégias terapêuticas efectivas. Os fármacos normalmente prescritos a pacientes com SCA, com função renal preservada, são mais tóxicos para estes pacientes, pois existe acumulação de produtos de metabolismo activos nocivos, o que limita as estratégias terapêuticas, podendo conduzir a outras complicações e ser responsável, em última instância, pelo prognóstico mais grave (Hamm et al., 2011).

4.1.4. Análise do desempenho dos marcadores cardíacos

Para avaliação do desempenho dos marcadores Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina, em relação ao diagnóstico de SCA, foram calculados os parâmetros sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, como descrito na tabela 6, tendo-se efectuado o estudo para a população em geral e para as faixas etárias. Não foi possível avaliar a faixa etária de pacientes entre os 0 e os 35 anos, pois não se diagnosticou SCA em nenhum desses pacientes. Os valores utilizados para o cálculo destes parâmetros encontram-se nas Tabelas VI – X, Anexo VI.

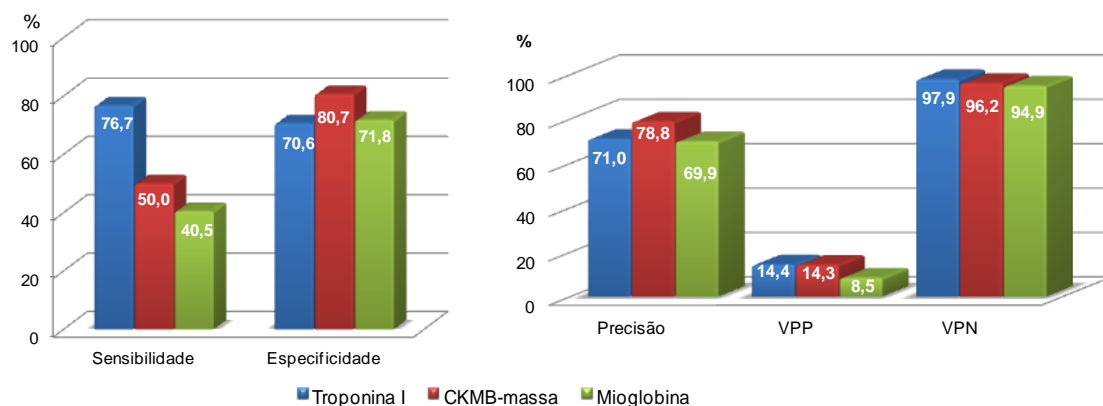
A Figura 28 mostra o cálculo das medidas de desempenho para a população total (n=1917).

A TNI apresentou-se como o marcador com melhor sensibilidade para a detecção da necrose do miocárdio, com um valor de 77%. Este valor é apoiado por estudos anteriores que referem a TNI como sendo o marcador cardíaco mais sensível para a detecção de SCA (Agewall, et al., 2011; Christenson and Duh, 1999; Hollander, 2005; Melanson, et al., 2007; Thygesen, et al., 2010). Quanto à especificidade para o dano no miocárdio apresenta um valor percentual de 70,6. A precisão da TNI para o diagnóstico de SCA foi de 71%, valor preditivo positivo de 14% e o valor preditivo negativo de 98%

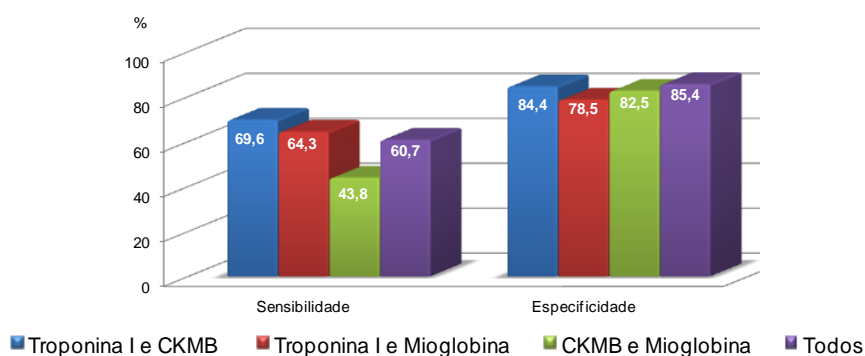
A sensibilidade calculada para CK-MB *massa* foi de 50%, e a especificidade foi a mais elevada do teste, com um valor de 81%. A precisão do CK-MB *massa* para o diagnóstico de SCA foi de 79%, valor preditivo positivo de 14% e o valor preditivo negativo de 96%.

A Mioglobina apresentou-se como o marcador menos sensível para o diagnóstico de SCA, com sensibilidade de 41%, o que se pode relacionar com o facto do tempo de evolução dos sintomas dos pacientes, quando admitidos no SU, ser superior ao tempo de subida dos níveis de mioglobina na corrente sanguínea (>3 horas) (Piegas, et al., 2009). Assim sendo, verifica-se que a utilização da mioglobina como marcador de SCA, não tem por si só relevância no diagnóstico, uma vez que também existe libertação de mioglobina para a corrente sanguínea nas primeiras 1-3 horas em outras patologias não cardíacas.

A**B**



C



D

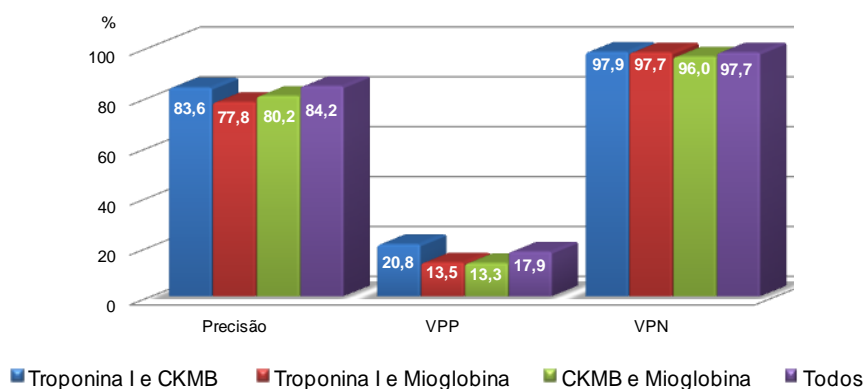


Figura 28 – Medidas de desempenho dos marcadores, em pacientes admitidos no SU.
A - Sensibilidade e Especificidade de TNI, CK-MB massa e MIO; **B** - Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo de TNI, CK-MB massa e MIO; **C** - Sensibilidade e Especificidade de TNI + CK-MB massa; TNI + MIO; CK-MB massa + MIO; todos os marcadores; **D** - Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo de TNI + CK-MB massa; TNI + MIO; CK-MB massa + MIO; todos os marcadores

Relativamente à especificidade, a MIO apresentou-se específica em 72% dos pacientes. A precisão da MIO para o diagnóstico de SCA foi de 70%, valor preditivo

positivo de 9% e o valor preditivo negativo de 95%. Quando combinados os marcadores TNI e CK-MB *massa* fornecem um valor de especificidade (84%) superior à dos dois marcadores quando utilizados isoladamente, mas a sensibilidade dos dois marcadores em conjunto é inferior à sensibilidade da TNI isolada, que tem uma sensibilidade de 77% para o diagnóstico de SCA, e em conjunto com a CK-MB *massa* tem um valor de 70%. Das várias combinações de marcadores no cálculo dos parâmetros de desempenho, a melhor combinação, no geral, é a de Troponina I com CK-MB *massa*. Assim, em pacientes com valores de Troponina I perto do limite de referência (“zona cinzenta”), a análise do enzima CK-MB *massa* pode ser útil para clarificar o diagnóstico.

A Figura 29 mostra os valores obtidos das medidas de desempenho Sensibilidade e Especificidade dos marcadores cardíacos (TNI, CK-MB *massa* e MIO) para a população dividida em faixas etárias.

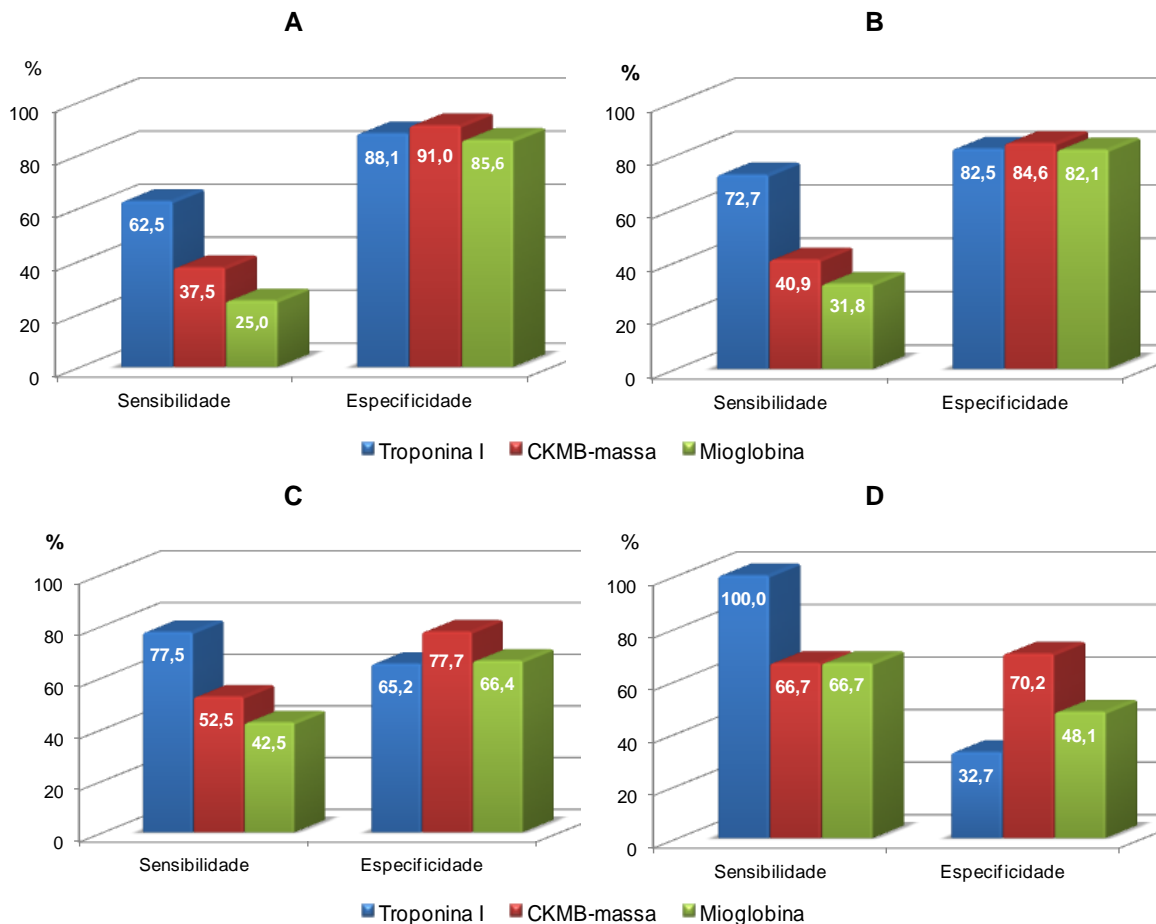


Figura 29 – Sensibilidade e Especificidade dos marcadores TNI, CK-MB *massa* e MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU. **A** – Faixa Etária 35 – 50 anos; **B** – Faixa Etária 50 – 65 anos; **C** – Faixa Etária 65 – 90 anos; **D** – Faixa Etária ≥ 90 anos

A análise da Sensibilidade e Especificidade dos marcadores cardíacos Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina, por faixas etárias revelou que a TNI é, em todas as idades, o marcador cardíaco com melhor sensibilidade no diagnóstico de SCA, tendo um valor de 100% na faixa etária a partir dos 90 anos (Figura 29, D). A aplicação de um marcador com 100% de sensibilidade tem grande valor, particularmente em pacientes com dor típica, quando não existem ainda evidências no electrocardiograma de desnivelamento do segmento ST. Um marcador de elevada sensibilidade auxilia na tomada de decisões terapêuticas por parte dos Clínicos. Os outros marcadores, CK-MB *massa* e MIO apresentaram valores de sensibilidade entre 38% e 67%, para o CK-MB *massa* e entre 25% e 67% para a MIO. Estes valores revelaram uma capacidade preditiva medíocre para diagnóstico de SCA nas faixas etárias dos 35-50 anos (Figura 29, A), 50-65 anos (Figura 29, B) e 65-90 anos (Figura 29, C), e uma capacidade preditiva razoável para a faixa etária de idades superiores a 90 anos (Figura 29, D). Relativamente à especificidade, o marcador que apresentou maior especificidade no diagnóstico de SCA foi o CK-MB *massa*, em todas as faixas etárias, mas com diferenças mais acentuadas na faixa etária de idades superiores a 90 anos, em que teve um valor de especificidade aceitável (70%), comparativamente à TNI (33%) e à MIO (48%), que apresentaram valores medíocres de especificidade. Isto significa que o CK-MB *massa* utilizado individualmente tem alguma capacidade da exclusão de pacientes sem SCA.

Estudos anteriores apontam para uma maior sensibilidade e especificidade da Troponina I no diagnóstico de SCA (Hamm, et al., 2011; Melanson, et al., 2007; Thygesen, et al., 2007). Neste estudo, observou-se que a TNI, quando isolada apresentou uma sensibilidade superior aos outros dois marcadores, CK-MB *massa* e MIO, contudo não se apresentou como o marcador mais específico. Isso pode dever-se ao facto de neste estudo apenas se terem determinado os valores de TNI no momento de admissão dos doentes e não ter havido uma repetição ao fim de 4h-6h. (Hamm, et al., 2011).

Na Figura 30 apresenta-se a análise da Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores (TNI, CK-MB *massa* e MIO). Os três marcadores apresentaram valores semelhantes.

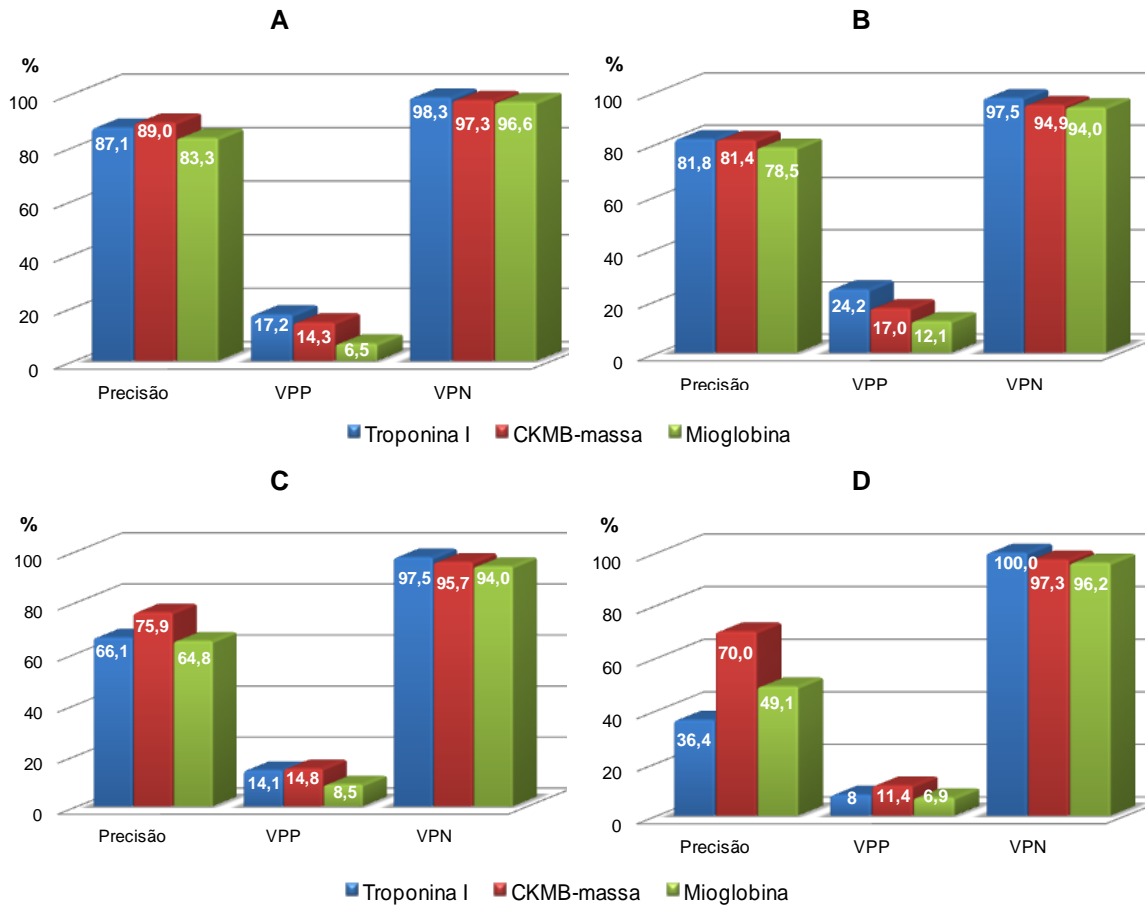


Figura 30 – Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores TNI, CK-MB *massa* e MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU. **A** – Faixa Etária 35 – 50 anos; **B** – Faixa Etária 50 – 65 anos; **C** – Faixa Etária 65 – 90 anos; **D** – Faixa Etária ≥ 90 anos

Os três marcadores apresentaram valores semelhantes, ainda que, na faixa etária de pacientes com idade igual ou superior a 90 anos o CK-MB *massa* tenha apresentado uma Precisão superior ao calculado para a TNI (36%) e para a MIO (50%). Quanto aos valores preditivos, o valor preditivo positivo calculado nas quatro faixas etárias foi muito reduzido comparativamente ao valor preditivo negativo, que apresentou valores entre os 90 e 100%. Um marcador com elevado valor preditivo negativo é bastante útil para eliminar uma suspeita de diagnóstico de SCA através de um resultado negativo do marcador (Spitalnic, 2004).

A Figura 31 mostra os valores obtidos para as medidas de desempenho Sensibilidade e Especificidade dos marcadores cardíacos combinados dois a dois (TNI+ CK-MB *massa*, TNI + MIO, CK-MB *massa* + MIO) e os três (TNI + CK-MB *massa* + MIO), para a população dividida em faixas etárias.

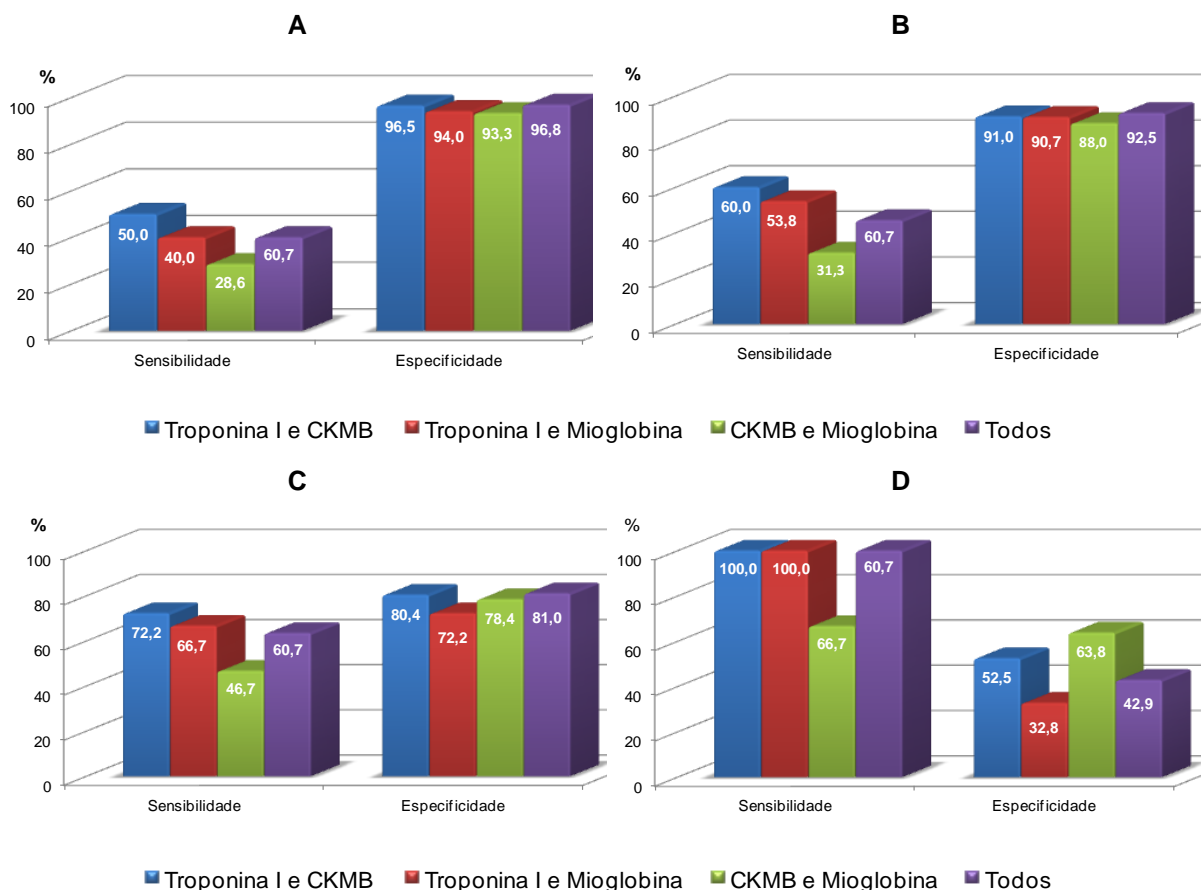


Figura 31 – Sensibilidade e Especificidade dos marcadores TNI + CK-MB *massa*, TNI + MIO, CK-MB *massa* + MIO e TNI + CK-MB *massa* + MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU. **A** – Faixa Etária 35 – 50 anos; **B** – Faixa Etária 50 – 65 anos; **C** – Faixa Etária 65 – 90 anos; **D** – Faixa Etária ≥ 90 anos

Quando se procede à utilização de dois ou três dos marcadores cardíacos verifica-se um decréscimo na sensibilidade da Troponina I, que utilizada isoladamente apresentava valores superiores de sensibilidade. Para os outros marcadores em estudo, CK-MB *massa* e Mioglobina, a utilização combinada revela um ligeiro aumento nos valores de sensibilidade. Em relação à especificidade, os marcadores cardíacos quando utilizados em combinação apresentam-se mais específicos, ou seja, têm uma melhor capacidade para identificar os resultados falsos positivos.

Na Figura 32 apresentam-se os valores obtidos para as medidas de desempenho Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores cardíacos combinados dois a dois (TNI+ CK-MB *massa*, TNI + MIO, CK-MB *massa* + MIO) e os três (TNI + CK-MB *massa* + MIO), para a população dividida em faixas etárias.

A

B

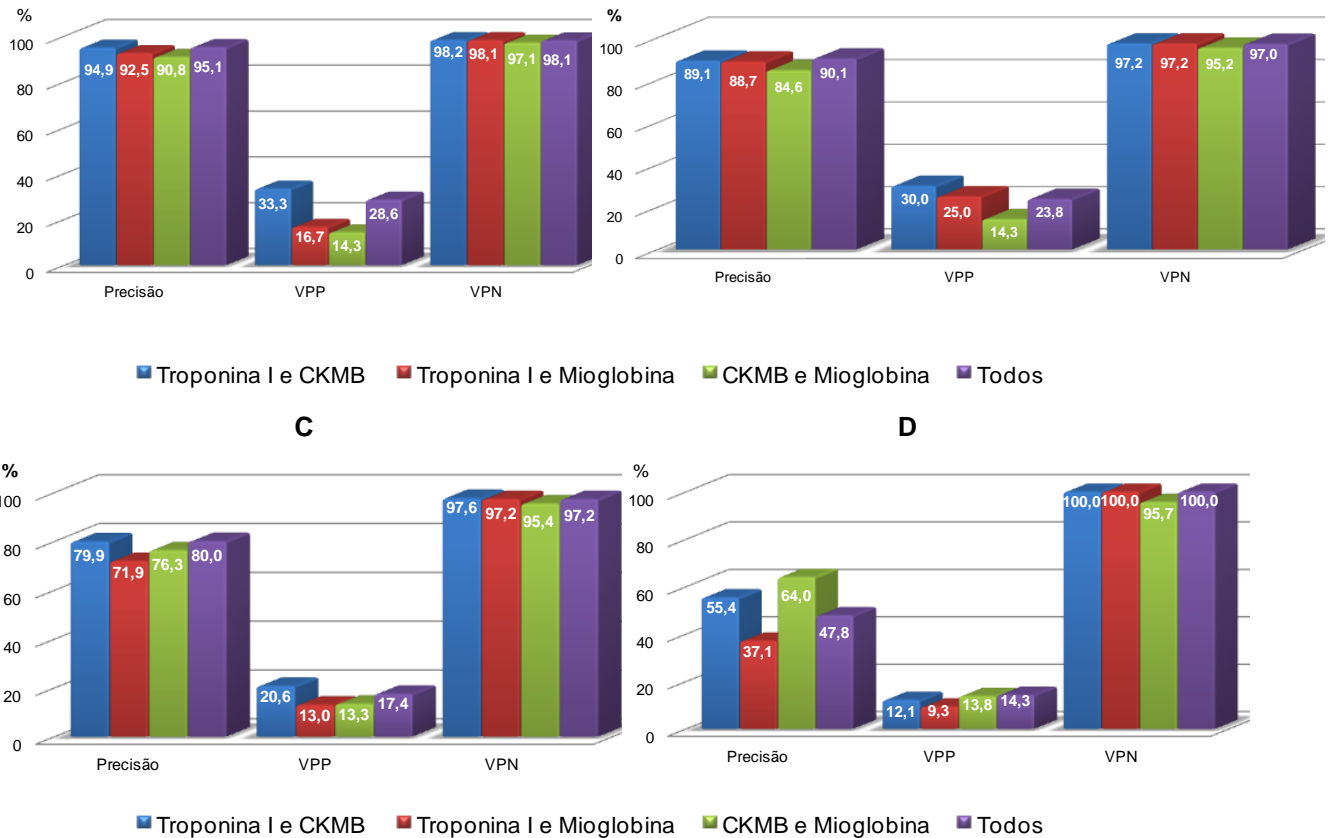


Figura 32 – Precisão, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo dos marcadores TNI + CK-MB massa, TNI + MIO, CK-MB massa + MIO e TNI + CK-MB massa + MIO para as várias faixas etárias da população de pacientes admitidos no SU. A – Faixa Etária 35 – 50 anos; B – Faixa Etária 50 – 65 anos; C – Faixa Etária 65 – 90 anos D – Faixa Etária ≥ 90 anos

A análise das medidas de desempenho para os marcadores cardíacos revelou que a utilização dos marcadores cardíacos em conjunto aumenta os valores de precisão e valores preditivos, relativamente à utilização dos marcadores individualmente.

A elevação dos marcadores cardíacos de SCA é dependente de vários factores, designadamente, do tempo, ocorrendo a sua elevação acima de valores normais vários minutos após a oclusão arterial, elevação progressivo até ao valor máximo no plasma, e após declínio até à normalização. Assim, a sensibilidade dos marcadores, também, irá variar em função do tempo, apresentando, nas primeiras horas de SCA, elevação progressiva com o aumento do tempo médio dos sintomas de um dado grupo de pacientes. Para além do facto tempo, que no estudo não foi homogéneo entre os pacientes, as variações nos valores de corte dos marcadores e nos critérios de diagnóstico de SCA, também podem ter sido responsáveis pelas diferenças entre este estudo e estudos anteriores (Thygesen et al., 2007).

Os biomarcadores cardíacos com valores preditivos negativos altos são úteis para permitir uma avaliação rápida e exclusão de diagnósticos relacionados com a sua elevação. Os marcadores cardíacos com valores preditivos positivos elevados são muito importantes para pacientes que necessitem de cuidados terapêuticos e que têm elevado risco de complicações cardiovasculares. Nesta perspectiva, um marcador ou um painel de marcadores cardíacos pode idealmente fornecer tanto para uma rápida exclusão de diagnóstico como para uma identificação rápida de pacientes com SCA de risco acrescido (Hollander, 2005)

A interpretação de um teste de diagnóstico, positivo ou negativo, pode variar de um local para outro, de acordo com a prevalência estimada da patologia no local. Este facto reflete-se no cálculo dos valores preditivos (Spitalnic, 2004). Neste estudo, a prevalência de diagnóstico de SCA foi reduzida, cerca de 6% da população, logo esse factor irá condicionar quaisquer interpretações dos resultados.

Na Figura 33 apresentam-se as curvas ROC construídas para análise do poder discriminativo dos marcadores cardíacos (TNI, CK-MB *massa* e MIO). A análise da área sob as curvas ROC foi outra medida de desempenho dos marcadores cardíacos no diagnóstico de SCA. Os valores considerados para relacionar a área sob a curva ROC e o poder discriminativo dos marcadores cardíacos do estudo encontram-se na Tabela 7 do ponto 4.3.2.

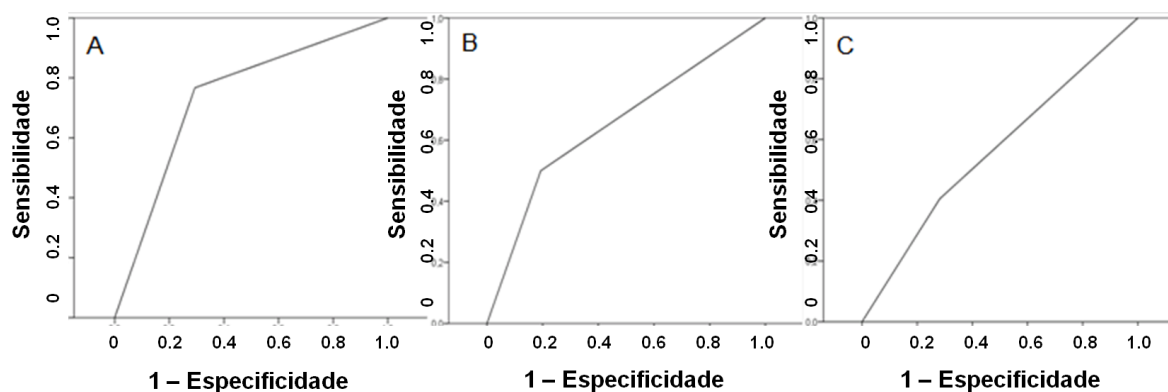


Figura 33 – Curvas ROC e áreas sob as curvas correspondentes para as medições de:
A – TNI (n=1917), B – CK-MB *massa* (n=1917) e C – MIO (n=1917).

A análise da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para a Troponina I (AUC=0,737) revela que este marcador, comparativamente ao CK-MB *massa* (AUC=0,653) e Mioglobina (AUC=0,562), apresenta uma capacidade superior para discriminar entre pacientes com SCA e pacientes com outros diagnósticos. O modelo testado para a Troponina I apresenta uma capacidade de prever o diagnóstico

de SCA aceitável ($0,7 < AUC < 0,8$), uma vez que não foram considerados valores de concentração em série, que poderão contribuir para um aumento da sua sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de SCA (French and White, 2004). Em outros estudos, a combinação de Troponina cardíaca com marcadores com diferentes origens e tempos de libertação, revela o aumento da área sob a curva ROC, ou seja, um aumento na capacidade de identificar SCA. O desempenho das curvas ROC, para um modelo com Troponina cardíaca e coceptina apresenta uma melhoria considerável, relativamente à utilização isolada das Troponinas (Keller et al., 2010).

Os marcadores CK-MB massa e Mioglobina têm uma capacidade preditiva fraca ($0,5 < AUC < 0,7$), que não oferece confiança para serem utilizados para estabelecer um diagnóstico de SCA (Tabela 10).

Tabela 10 – Valores da área sob a curva ROC para os marcadores TNI, CK-MB *massa* e MIO.

Marcador Cardíaco	Área sob a curva	Erro Padrão	Valor <i>P</i>
Troponina I	0,737	0,024	1,13E-17
CK-MB massa	0,653	0,029	2,93E-8
Mioglobina	0,562	0,028	0,026

4.1.5. Árvores de Decisão

Induziram-se árvores de decisão, para o qual se testaram vários modelos, considerando diferentes variáveis. Testaram-se modelos com um marcador cardíaco (TNI, CK-MB massa ou MIO) e com a população distribuída por faixas etárias, contudo todos exibiam um número considerável de falsos negativos, tanto nos dados de treino como nos dados de teste. Também se induziram árvores de decisão com dois ou os três marcadores cardíacos. Os dados de treino e teste para todos os modelos que foram testados, encontram-se no Anexo VII (Tabelas XI – XIX). Verificou-se que a inclusão da faixa etária permitiu obter modelos mais simplificados, sem falsos negativos e, no geral, com maior precisão. Dos modelos testados, o que apresentou uma árvore com menor número de níveis de profundidade, precisão superior e sem falsos negativos foi o modelo que inclui Troponina I, Mioglobina e Faixa etária.

De referir também que nesta fase surgiram algumas dificuldades em adicionar outros parâmetros importantes na indução das árvores de decisão, como sejam, ECG (desnivelamento do segmento ST), tipo de dor na admissão, tempo de evolução dos sintomas, pelo facto destes parâmetros não estarem definidos objectivamente em alguns pacientes. É importante otimizar o sistema de aquisição de dados, pelo que se

propõe no futuro, a utilização de uma ficha tipo (Anexo X) de modo a uniformizar a informação existente no sistema de gestão hospital ALERT®, permitindo a sua utilização na elaboração de modelos para previsão e avaliação do desempenho dos marcadores cardíacos, designadamente para a TNI.

Como se observa na Figura 34, do número inicial de pacientes excluíram-se 125 pacientes pertencentes à faixa etária entre os 0 e os 35 anos, uma vez que nesta classe não existiam pacientes com SCA. Como referido anteriormente, no modelo escolhido optou-se pelo método de *over-sampling* devido à grande assimetria observada na população com SCA (6%) e outros diagnósticos (94%), como se observa na Figura 18. Desse modo, as classes de pacientes com SCA e pacientes com outros diagnóstico ficaram equilibradas (Figura 34).

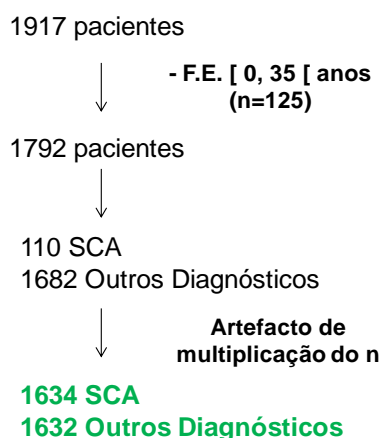


Figura 34 – Esquema da estratégia utilizada no pré-processamento dos dados.

Uma ferramenta comum para a avaliação de modelos de classificação é a matriz de coincidências [Kohavi & Provost, 1998], como anteriormente referido no ponto 4.3.2 do trabalho Na Tabela 11 apresenta-se a matriz de coincidências referente ao modelo obtido.

Tabela 11 – Matriz de coincidência para o modelo que inclui os parâmetros TNI + MIO + FE (árvore com 14 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	983	75	537	37
SCA	0	1091	0	537
Precisão	96,5%		96,7%	

A precisão do modelo, medida em termos da percentagem de acertos relativamente ao número de casos apresentados é de 97% (2074 acertos/2145 casos) para o conjunto de treino e de 97% (27 acertos/36 casos) para o conjunto de teste. Portanto, o modelo não erra em nenhum diagnóstico de SCA (sem falsos negativos) e tem uma elevada precisão.

A Árvore de Decisão utilizada é do tipo árvore de Classificação, no qual os registos são classificados e associados a uma de várias classes discretas. A Árvore de Decisão obtida é bastante extensa e complexa e como tal, de difícil apresentação. Deste modo, optou-se por apresentar, no Anexo VIII apenas o conjunto de regras para diagnóstico de SCA extraído para o modelo.

Na Figura 35 apresenta-se um excerto da árvore de decisão induzida para o diagnóstico de SCA. Pela análise da representação gráfica da árvore de decisão verifica-se que a variável Troponina I (ng/mL) é utilizada na primeira divisão da árvore em dois ramos. No ramo da árvore correspondente a valores de $TNI > 0,07$ ng/mL a percentagem de diagnóstico de SCA é de 79%, ou seja, 79% dos pacientes com $TNI > 0,07$ ng/mL foram diagnosticados com SCA. O modelo utiliza a variável Mioglobina para fazer nova divisão dos pacientes, bem como a variável Faixa etária, que distingue quais as faixas etárias que apresentam mais casos de SCA e com que valor de corte do marcador

Por exemplo, para valores de $TNI > 0,5$ ng/mL o número de pacientes com SCA depende da faixa etária do paciente, existindo maior número de SCA na faixa etária D que corresponde a idades entre os 65 e os 90 anos.

Na Tabela 12 apresenta-se um extracto das regras obtidas para o modelo estudado. As regras para SCA obtidas para a árvore de decisão induzida encontram-se no Anexo VIII.

Tabela 12 – Extracto do conjunto de regras de SCA obtido para o modelo.

Regra 3 para SCA	Regra 47 para SCA
Se TNI (ng/mL) $\leq 0,070$ e Faixa Etária = B e MIO (ng/mL) $> 72,8$ e MIO (ng/mL) ≤ 75 Então → SCA	Se TNI (ng/mL) $> 0,070$ e TNI (ng/mL) $> 0,500$ e Faixa Etária = D e MIO (ng/mL) $\leq 463,300$ Então → SCA

As regras servem para expressar o conhecimento presente na árvore de decisão induzida. A regra mais importante corresponde ao primeiro nó da árvore e as seguintes correspondem aos nós subsequentes de acordo com a sua importância. As duas regras apresentadas, a título de exemplo, na Tabela 12 correspondem aos nós secundários da árvore de decisão.

4.2. Serviço de Cardiologia

4.2.1. Características gerais da população em estudo

Relativamente à população do internamento, a idade média (média \pm desvio padrão) foi de 71 ± 11 anos, com um mínimo de 43 anos e um máximo de 94 anos (Figura 36 A).

Pela observação da distribuição de frequências (Figura 36 A) e pela análise dos coeficientes de enviesamento e de curtose (Tabela III, anexo IV), verificou-se que esta população apresenta uma distribuição assimétrica à esquerda (coeficiente de enviesamento <0) e platicúrtica (coeficiente de curtose <0). A assimetria à esquerda relaciona-se com uma população envelhecida, com mais factores de risco cardiovascular e mais susceptível de complicações a este nível (Antman et al., 2000).

Para a avaliação da distribuição da população por faixa etária procedeu-se à classificação dos pacientes em quatro faixas etárias, de acordo com a população e a patologia em estudo: Faixa etária dos 35 aos 50 anos, Faixa etária dos 50 aos 65 anos, Faixa etária dos 65 aos 90 anos e Faixa etária com 90 ou mais anos. A distribuição por faixas etárias dos pacientes do internamento em Cardiologia está representada na Figura 36.

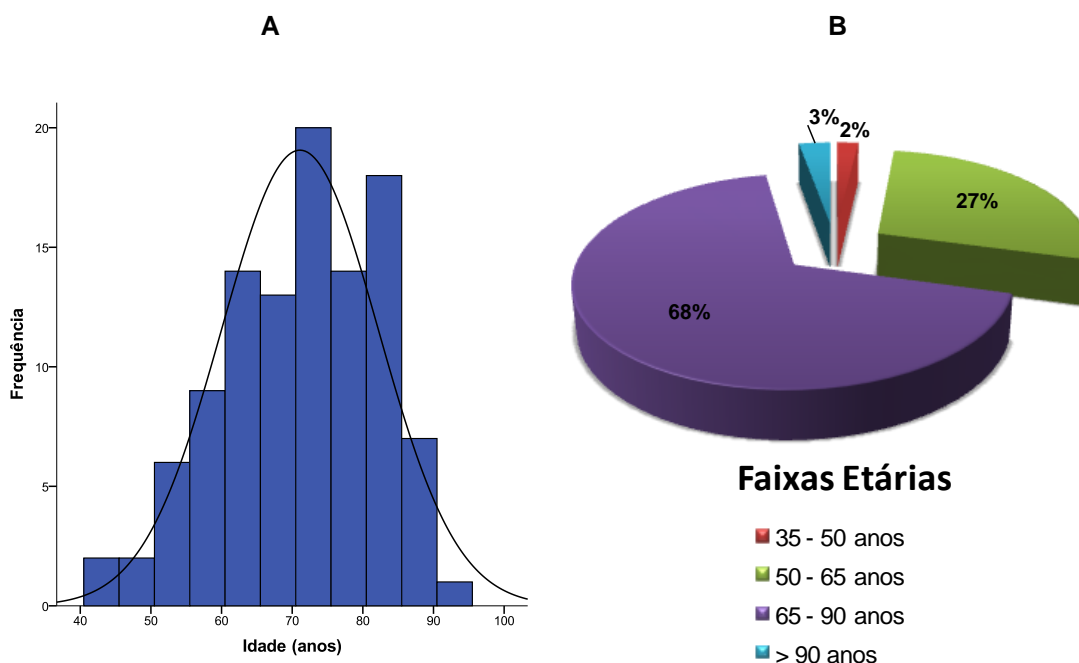


Figura 36 – A- Histograma das frequências de idades dos pacientes com diagnóstico de SCA internados no Serviço de Cardiologia. B- Distribuição dos pacientes do internamento por faixas etárias.

Na análise da prevalência da condição de SCA por sexo e por faixas etárias (Figura 37) observou-se que na faixa etária dos 65 aos 90 anos houve maior número de SCA, e que nas faixas etárias dos 50 aos 65 anos e dos 65 aos 90 anos a prevalência desta condição foi superior no sexo masculino do que no sexo feminino. Porém, na faixa etária dos 90 ou mais anos esta tendência já não ocorre. Passados alguns anos do aperecimento da menopausa, as mulheres perdem o efeito hormonal protector do estrogénio e adquirem um risco cardiovascular equiparado ao dos indivíduos do sexo masculino (Antman et al., 2000).

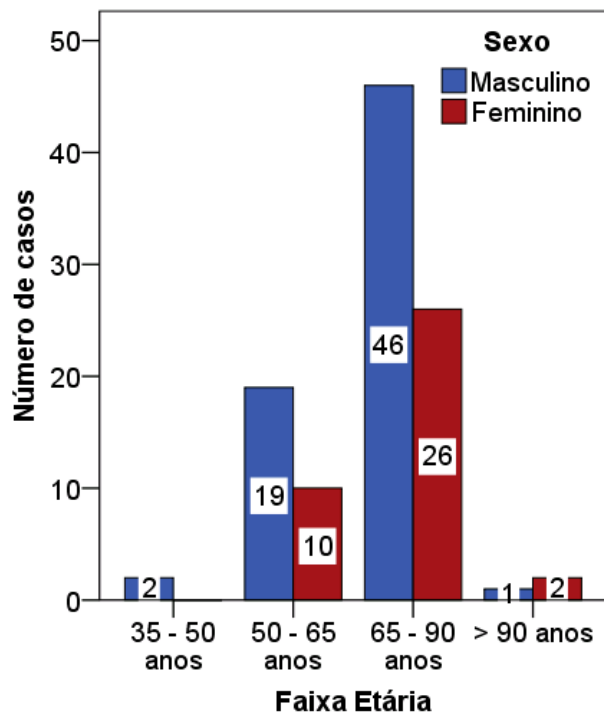


Figura 37 – Frequência de pacientes do internamento, por faixa etária e por sexo

Do total de pacientes do internamento, 64% (n=68) pertencem ao sexo masculino e 36% (n=38) ao sexo feminino.

Na Figura 38 apresentam-se as várias patologias clínicas e factores de risco apresentados pelos pacientes internados no Serviço de Cardiologia com SCA, observando-se que as condições mais frequentes são a Hipertensão Arterial (HTA) (72,6%, n=77), dislipidémia (61,3%, n=65), e DM (30,2%, n=32), podendo ainda verificar-se que 15,1% (n=16) já tinham antecedentes familiares de SCA e 17% (n=18) dos pacientes tinham história de EAM prévio. A hipertensão arterial é acompanhada de alterações morfológicas e disfuncionais do endotélio proporcionando o desenvolvimento de todos os mecanismos subsequentes da aterogénese (Silva, 2000), contribuindo para o aumento do número de casos de SCA. Por outro lado o

aumento dos níveis de triglicéridos e do colesterol está presente nas dislipidémias. Os pacientes com diabetes *mellitus*, também têm no seu perfil lipídico níveis elevados de triglicéridos, valores baixos de HDL e valores moderadamente elevados de LDL, que contribuem para o processo de aterosclerose (Pasternark and Snow, 2004). Estes factores de risco estão relacionados e a sua acumulação aumenta muito a probabilidade de SCA, como se verifica pela análise dos resultados.

Em relação às intervenções cirúrgicas cardíacas, 16% (n=17) dos pacientes foi submetido no passado a angioplastia coronária percutânea transluminal (PTCA), enquanto 5,7% (n=6) tinham sido submetidos a revascularização coronária (CABG) prévia. Estudos recentes referem existir um aumento da probabilidade de eventos coronários agudos em pacientes submetidos anteriormente a cirurgias cardíacas, como PTCA e CABG (Hamm et al., 2011).

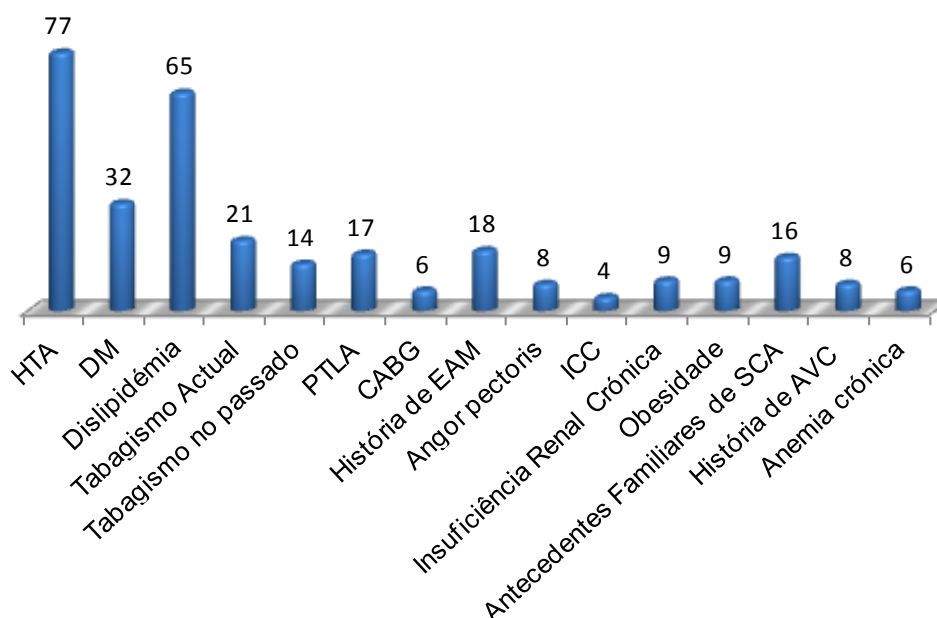


Figura 38 - História médica prévia ao evento em estudo. ICC, Insuficiência cardíaca congestiva; PTCA, Angioplastia coronária percutânea transluminal; CABG, Cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

4.2.2. Estudo estatístico dos parâmetros bioquímicos no SCA

No internamento no Serviço de Cardiologia, depois de estabelecerem o diagnóstico de SCA, os pacientes passam ainda por vários exames complementares e análises sanguíneas para avaliar o prognóstico de evolução da patologia, qual o tipo de manifestação de SCA, a área de extensão do enfarte, quais as restrições terapêuticas do paciente, entre outros (Antman et al., 2000; Hamm et al., 2011).

Os histogramas de concentração de Troponina I ao longo dos vários períodos do internamento apresentam-se na Figura 39.

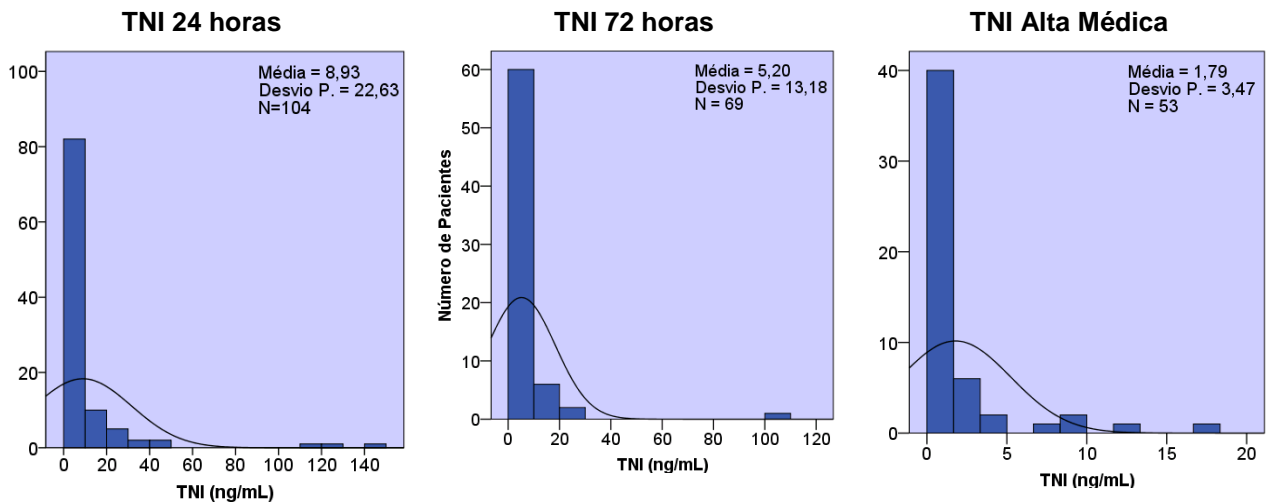


Figura 39 – Histogramas de concentração do marcador TNI (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento. A – Admissão no SU; B – Após 24 horas do internamento; C – Após 72 horas do internamento; D – Dia da Alta Médica.

A análise estatística dos valores de Troponina I dos pacientes com SCA no Serviço de Cardiologia ($n = 106$) revelou que a média dos valores de TNI às 24 horas de internamento ($n=104$) foi de $8,03 \pm 22,63$ ng/mL e a mediana foi de 1,3 ng/mL, com valores mínimos e máximos de TNI de 0,01 ng/mL e de 145 ng/mL, respectivamente (Tabela XX, Anexo IX).

Em relação à análise estatística dos valores de Troponina I passadas 72 horas do internamento ($n=69$), esta revelou que a média dos valores de TNI foi de $5,2 \pm 13,18$ ng/mL e a mediana foi de 1,23 ng/mL, com valores mínimos e máximos de TNI de 0,01 ng/mL e de 17,70 ng/mL, respectivamente (Tabela XX, Anexo IX).

A análise estatística dos valores de Troponina I revelou que a média dos valores de TNI no dia em que foi dada alta médica ($n=53$) foi de $1,79 \pm 3,47$ ng/mL e a mediana foi de 0,37 ng/mL, com valores mínimos e máximos de TNI de 0,01 ng/mL e de 17,70 ng/mL, respectivamente (Tabela XX, Anexo IX). As curvas de distribuição da

variável Troponina I apresentaram uma assimetria positiva (à esquerda) e uma forma leptocúrtica (Figura 39).

Na alta médica o paciente já estava clinicamente estável, mas o valor de TNI ainda permaneceu elevado em alguns pacientes. As troponinas são proteínas que permanecem na corrente sanguínea durante vários dias (5 a 10 dias para a Troponina I) após o evento de SCA (French and White, 2004; Thygesen, et al., 2007). Um paciente com diagnóstico de SCA tem de receber imediatamente o tratamento adequado, que abrange o controlo e a diminuição dos sintomas, a prevenção da progressão do enfarte e a minimização da lesão no miocárdio. Para tal, são aplicadas terapêuticas, como a trombólise, que podem provocar ainda um aumento dos níveis sanguíneos de Troponina I (Wong, et al., 2002).

Os histogramas de concentração de CK-MB *massa* nos vários períodos do internamento apresentam-se na Figura 40.

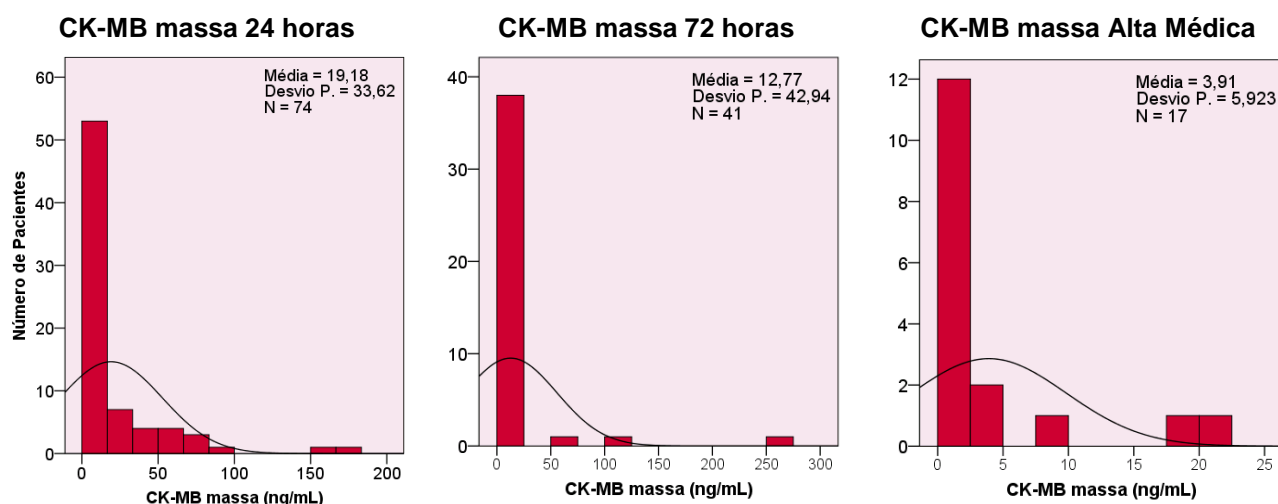


Figura 40 – Histogramas de concentração do marcador CK-MB *massa* (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento. A – Após 24 horas do internamento; B – Após 72 horas do internamento; C – Dia da Alta Médica.

A análise estatística dos valores de CK-MB *massa* dos pacientes com SCA no Serviço de Cardiologia (n =106) revelou que a média dos valores de CK-MB *massa* às 24 horas de internamento (n=74) foi de $19,18 \pm 33,62$ ng/mL e a mediana foi de 4,05 ng/mL, com valores mínimos e máximos de CK-MB *massa* de 0,13 ng/mL e de 178 ng/mL, respectivamente (Tabela XXI, Anexo IX).

A análise estatística dos valores de CK-MB *massa* passadas 72 horas do internamento (n=41) revelou que a média dos valores de CK-MB *massa* foi de 12,77

$\pm 42,94$ ng/mL e a mediana foi de 1,7 ng/mL, com valores mínimos e máximos de CK-MB *massa* de 0,20 ng/mL e de 251 ng/mL, respectivamente (Tabela XXI, Anexo IX).

A análise estatística dos valores de CK-MB *massa* revelou que a média dos valores de CK-MB *massa* no dia em que foi dada alta médica (n=17) foi de $3,91 \pm 5,92$ ng/mL e a mediana foi de 1,6 ng/mL, com valores mínimos e máximos de TNI de 0,50 ng/mL e de 20 ng/mL, respectivamente (Tabela XXI, Anexo IX). As curvas de distribuição da variável CK-MB *massa* apresentaram uma assimetria positiva (à esquerda) e uma forma leptocúrtica (Figura 40). Sabendo que o valor limite de decisão clínica do CK-MB *massa* para SCA é 2,4 ng/mL, o valor médio apresentado no dia da alta médica, na população em estudo, encontra-se ainda elevado. O CK-MB *massa* é um enzima detectado na corrente sanguínea até 48 -72 horas, logo, os pacientes com valores mais elevados no dia da alta médica deveriam ter tido internamentos de pouca duração, em que os marcadores cardíacos ainda permaneciam elevados (Thygesen, et al., 2007).

Os histogramas de concentração de Mioglobina ao longo dos vários períodos do internamento apresentam-se na Figura 40.

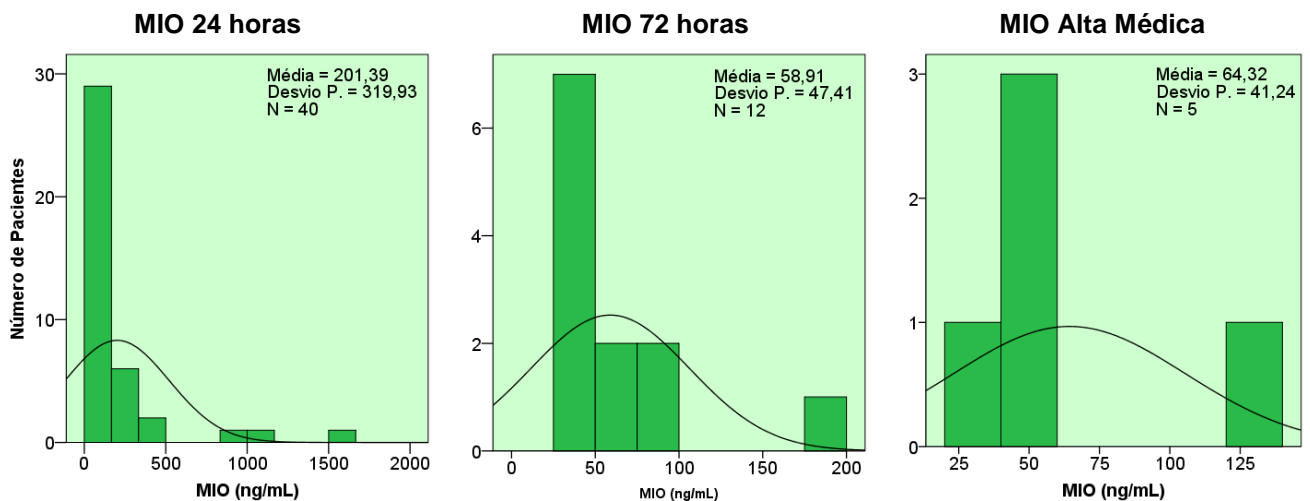


Figura 41 – Histogramas de concentração do marcador Mioglobina (ng/mL) nos vários períodos do processo de internamento. A – Após 24 horas do internamento; B – Após 72 horas do internamento; C – Dia da Alta Médica.

A análise estatística dos valores de Mioglobina dos pacientes com SCA no Serviço de Cardiologia (n =106) revelou que a média dos valores de MIO às 24 horas de internamento (n=40) foi de $201,39 \pm 319,93$ ng/mL e a mediana foi de 117,2 ng/mL, com valores mínimos e máximos de MIO de 28,4 ng/mL e de 1645 ng/mL, respectivamente (Tabela XXII, Anexo IX).

A análise estatística dos valores de Mioglobina passadas 72 horas do internamento (n=12) revelou que a média dos valores de MIO foi de $58,91 \pm 47,40$ ng/mL e a mediana foi de 46,35 ng/mL, com valores mínimos e máximos de MIO de 26,4 ng/mL e de 199,8 ng/mL, respectivamente (Tabela XXII, Anexo IX).

Na análise estatística dos valores de Mioglobina no dia em que foi dada alta médica (n=5) foi de $64,32 \pm 41,24$ ng/mL e a mediana foi de 50,5 ng/mL, com valores mínimos e máximos de MIO de 26,8 ng/mL e de 134,9 ng/mL, respectivamente (Tabela XXII, Anexo IX). As curvas de distribuição da variável Mioglobina apresentaram uma assimetria positiva (à esquerda) e uma forma leptocúrtica (Figura 40).

Para a análise estatística das características gerais da população do internamento, consideraram-se como valores positivos dos marcadores quando as concentrações foram: Troponina I $> 0,03$ ng/mL, CK-MB *massa* $\geq 2,4$ ng/mL e Mioglobina $\geq 121,0$ ng/mL de acordo com as diretrizes da AHA e ECC (Hamm, et al., 2011; Thygesen, et al., 2010), baseados nas recomendações do fornecedor e utilizados pelo Serviço de Patologia Clínica do HESE-EP.

As características gerais da população do internamento no Serviço de Cardiologia encontram-se na Tabela 13.

A análise estatística mostrou que no geral não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os valores dos marcadores cardíacos às 24h. Uma das exceções foi a variável supra desnívelamento de ST que teve significância para a Troponina I às 24 horas do internamento. A dimensão reduzida da população do internamento no Serviço de Cardiologia (n=106), e a heterogeneidade entre os marcadores cardíacos em estudo (TNI, CK-MB *massa* e MIO) deverá estar na origem da não existência de diferenças significativas (Roy, et al., 2006).

Tabela 13 – Características gerais da população do internamento no Serviço de Cardiologia com SCA.

Parâmetro	Todos os Pacientes (n=106)	Troponina I 24 horas			CK-MB <i>massa</i> 24 horas			Mioglobina 24 horas		
		Negativa ≤0,03 ng/mL (n=11)	Positiva >0,03 ng/mL (n=95)	Valor P	Negativa <2,4 ng/mL (n= 59)	Positiva ≥2,4 ng/mL (n= 47)	Valor P	Negativa <121,0 ng/mL (n=87)	Positiva ≥121,0 ng/mL (n=19)	Valor P
Idade > 65 anos	75(80%)	5 (63,6%)	68(71,5%)	0,992	41 (69,5%)	34 (72,4%)	0,995	57 (65,5%)	18 (94,8%)	0,001*
Sexo:										
Masculino	68(64,2%)	8 (72,7%)	60(63,2%)	0,847	40 (67,8%)	28 (59,6%)	0,783	59 (67,8%)	9 (47,4%)	0,073
Feminino	38(35,8%)	3(27,3%)	35(36,8%)		19 (32,2%)	19 (40,4%)		28 (32,2%)	10 (52,6%)	
IMC:										
Obesidade grau I	18(19,6%)	2(18,2%)	16(19,8%)	0,969	11 (19,3%)	7 (20%)	0,758	16 (19,8%)	2 (18,2%)	0,500
Obesidade grau II	3(3,3%)	1(9,1%)	2(2,5%)	0,193	3 (5,3%)	27 (57,4%)	0,053	2 (2,5%)	1 (9,1%)	0,321
Dor típica	60(56,6%)	8(72,7%)	52(54,7%)	0,198	33 (55,9%)	27 (57,4%)	0,601	50 (57,5%)	10 (52,6%)	0,507
Tempo de evolução dos sintomas:										
≤ 3 horas	20(18,9%)	5(45,5%)	15(15,8%)	0,084	15 (25,4%)	5 (10,6%)	0,124	18 (20,7%)	2 (10,5%)	0,085
> 3 horas	86(81,1%)	6(54,5%)	80(84,2%)		44 (74,6%)	42 (89,4%)		69 (79,3%)	17 (89,5)	
HTA	77(72,6%)	90(81,8%)	68(71,6%)	0,016	44 (74,6%)	33 (70,2%)	0,783	63 (72,4%)	14 (73,7%)	0,073
Dislipidémia	65(61,3%)	5(45,5%)	60(63,2%)	0,506	35 (59,3%)	30 (63,8%)	0,782	54 (62,1%)	11 (57,9%)	0,748
Tabagismo actual	21(19,8%)	4(36,4%)	17(17,9%)	0,665	11 (18,6%)	10 (21,3%)	0,334	20 (23,0%)	1 (5,3%)	0,025*
Diabetes	32(30,2%)	2(18,2%)	30(31,6%)	0,105	15 (25,4%)	17 (36,2%)	0,903	24 (27,6%)	8 (42,1%)	0,091
Creatinina ≥ 1,5 mg/dL	20(18,9%)	2(18,2%)	18(18,9%)	0,569	9 (15,3%)	11 (23,4%)	0,804	13 (14,9%)	7 (36,8%)	0,078
EAM prévio	18(17%)	2(18,2%)	16(16,8%)	0,113	11 (18,6%)	7 (14,9%)	0,764	17 (19,5%)	1 (5,3%)	0,817
Antecedentes familiares de SCA	16(15,1%)	2(18,2%)	14(14,7%)	0,135	11 (18,6%)	5 (10,6%)	0,585	14 (16,1%)	2 (10,5%)	0,256
PTCA prévia	17(16%)	2(18,2%)	15(15,8%)	0,493	14 (23,7%)	3 (6,4%)	0,552	15 (17,2%)	2 (10,5%)	0,248
CABG prévia	6(5,7%)	1(9,1%)	5 (5,3%)	0,391	4 (6,8%)	2 (4,3%)	0,554	5 (5,7%)	1 (5,3%)	0,209
ECG:										
Supra ST	17(16%)	2(18,2%)	15(15,8%)	0,048*	6 (10,2%)	11 (23,4%)	0,101	13 (14,9%)	4 (21,1%)	0,735
Infra ST	75(70,8%)	8(72,7%)	67(70,5%)	0,315	42 (71,2%)	33 (70,2%)	0,197	62 (71,3%)	13 (68,4%)	0,235

*Valor de $p < 0,05$

Os pacientes com idades superiores a 65 anos apresentaram um valor de Troponina I no internamento mais elevado. Estudos anteriores associam valores de troponinas superiores em idosos, pela existência de outras patologias nas quais também se verifica um aumento do valor de TNI. Estes valores não podem ser designados de falsos positivos, uma vez que alertam para o facto de o prognóstico ser mais grave, proporcionalmente ao aumento dos valores de TNI. O tempo de evolução da dor foi superior a 3 horas em 84% dos pacientes em que o valor de TNI foi positivo. Esta evidência relaciona-se com o tempo de libertação da Troponina I das células, uma vez que a sua libertação se inicia passadas 3 a 4 horas do aparecimento de necrose do miocárdio (Thygesen, et al., 2010).

Na Figura 42 apresenta-se a distribuição de pacientes com solicitações de análises de marcadores cardíacos durante o internamento.

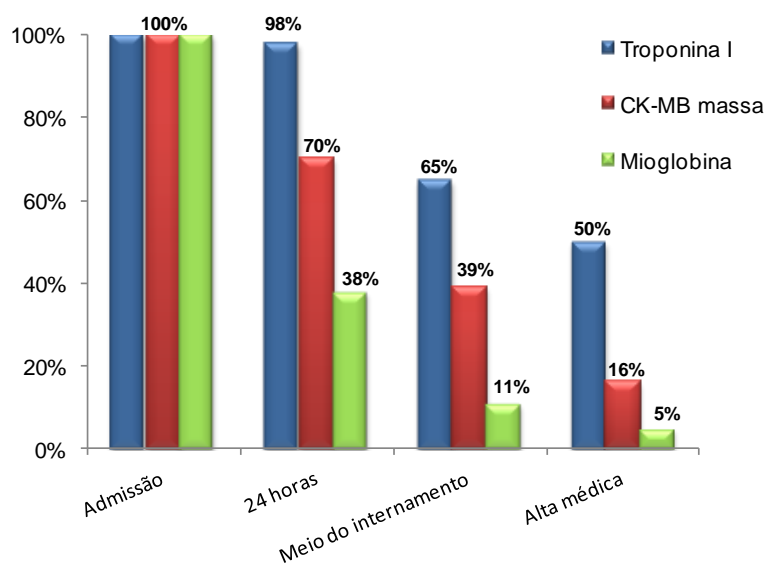


Figura 42 – Distribuição de pacientes com solicitações de análise de marcadores cardíacos (%) nos períodos de admissão (SU), após 24 horas do internamento no serviço de cardiologia, após 72 horas de internamento e no dia da alta médica.

Avaliando a frequência com que foi solicitada a análise de cada um dos marcadores cardíacos podem constatar-se algumas diferenças entre eles. Na admissão do paciente no Serviço de Cardiologia os três marcadores cardíacos, TNI, CK-MB *massa* e MIO, são solicitados em 100% dos casos. Contudo numa altura relevante da monitorização do SCA, às 24 horas, a solicitação dos marcadores cardíacos CK-MB *massa* (70%) e MIO (38%) decresce substancialmente, sendo a TNI o marcador fundamental neste período, com 98% de solicitações de análise. Numa fase intermédia do internamento, em que a situação já se encontra mais estabilizada, os marcadores cardíacos são solicitados em menor número mas mantendo-se a tendência de avaliar sobretudo a TNI (65%), seguindo-se a CK-MB *massa* (39%) e a MIO (11%). No dia da alta médica os marcadores cardíacos ainda são solicitados mas em menor número de casos, TNI (50%) seguindo-se a CK-MB *massa* (16%) e a MIO (5%).

As directrizes Universais da ESC para o diagnóstico e monitorização de SCA apresentam a TNI como o marcador cardíaco de eleição para a detecção de necrose do miocárdio, ao contrário do enzima CK-MB *massa* que tem sensibilidade e especificidade inferior no diagnóstico e na monitorização de SCA. Em relação à Mioglobina é desaconselhado o seu uso na monitorização de SCA (Hamm, et al., 2011).

É importante destacar que, durante o internamento e antes de receberem alta médica, os pacientes são submetidos a várias terapêuticas e diversos exames complementares de diagnóstico, são analisados outros parâmetros bioquímicos e hematológicos (hemoglobina, creatinina, ureia, contagem de leucócitos, etc) que conduzem a uma avaliação que dita ou não a alta médica.

5. Conclusões Finais e Perspectivas Futuras

No Serviço de Urgência, no período de 15 de Fevereiro a 15 de Maio de 2011, foram analisados 1917 pacientes, dos quais 6% tinham SCA. O sexo masculino teve uma prevalência de 65% nos pacientes com SCA. As faixas etárias predominantes foram as de idade entre os 50 e 65 anos (7,1%), 65 e 90 anos (6,6%) e maior que 90 anos. No estudo da avaliação do desempenho dos marcadores cardíacos (Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina) a Troponina I revelou-se o marcador com melhor sensibilidade no diagnóstico de SCA, comparativamente aos outros marcadores. A TNI não apresentou valores elevados de especificidade, o que pode ser explicado pela ausência de repetição de análises de TNI. Porém, verificou-se que adicionando o marcador CK-MB *massa* a especificidade aumenta, o que pode ser vantajoso para eliminar suspeitas de SCA em pacientes com valores de TNI perto do limite de referência. Os valores preditivos positivos calculados foram muito baixos, devida à reduzida prevalência de SCA na população em estudo. A área sob a curva ROC da TNI apresentou um valor superior comparativamente aos outros marcadores, o que confirma a maior capacidade de discriminação deste marcador. Na análise da árvore de decisão induzida, o modelo com melhor precisão, sem falsos negativos e com um número de níveis aceitável foi o que incluiu Troponina I, Mioglobina e faixa etária. O modelo também administrou mais relevância à TNI para fazer a primeira divisão na população, estipulando um valor de corte para uma concentração de 0,07 ng/mL.

No Serviço de Cardiologia, no período de 15 de Novembro a 15 de Maio de 2011, foram analisados 106 pacientes com SCA. Todos os pacientes tinham diagnóstico de Enfarte Agudo do Miocárdio. O sexo masculino teve uma prevalência de 64% nos pacientes do internamento. A faixa etária predominante foi a dos pacientes com idades entre os 65 e 90 anos (68%). Os factores de risco com maior incidência na população estudada foram a hipertensão arterial (73%), as dislipidémias (61%) e a diabetes mellitus (30%).

O estudo dos marcadores cardíacos no diagnóstico de SCA, revelou que o uso corrente dos marcadores TNI, CK-MB *massa* e MIO é indiscriminado e desadequado ao seu objectivo primordial, de serem sensíveis e específicos para o diagnóstico de SCA. De forma a valorizar o papel dos marcadores cardíacos é importante seguir os critérios de utilização, considerar os aspectos da história clínica dos pacientes, sintomas apresentados, etc. No presente momento, o laboratório do Serviço de Patologia Clínica tem implementado a utilização de Troponina I como marcador de diagnóstico de SCA, mas existe a possibilidade de utilizar o enzima CK-MB *massa* em pacientes com valores de TNI próximos do valor de corte para SCA.

Em estudos futuros, com o objectivo de otimizar o diagnóstico e a monitorização de SCA, seria interessante melhorar alguns aspectos da base de dados e incluir novos marcadores de interesse, como a copeptina. Também teria relevância voltar a utilizar ferramentas de *Data mining* para obter modelos de previsão de diagnóstico.

III. Referências Bibliográficas

- Adriaans, P. and Zantinge, D. (1996) *Data Mining*. Addison-Wesley, Edimburgo.
- Agewall, S., Giannitsis, E., Jernberg, T. and Katus, H. (2011) Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease, *European Heart Journal*, **32**, 404-411.
- Allender, S., Peto, V., Scarborough, P., Kaur, A. and Rayner, M. (2008) Coronary heart disease statistics.
- Antman, E., Bassand, J.-P., Klein, W., Ohman, M., Sendon, J.L.L., Rydén, L., Simoons, M. and Tendera, M. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction, *European Heart Journal*, **21**, 1502-1513.
- Antman, E.M., Cohen, M., Bernink, P.J.L.M., McCabe, C.H., Horacek, T., Papuchis, G., Mautner, B., Corbalan, R., Radley, D. and Braunwald, E. (2000) The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-“ST Elevation MI, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **284**, 835-842.
- Apple, F.S. (1998) Cardiac troponin I, *Human Press*, 229-243.
- Apple, F.S. (2007) *Cardiac Function*. W B Saunders Co, Filadélfia, E.U.A.
- Apte, C., Liu, B., Pednault, E. and Smith, P. (2002) Business applications of Data Mining, *Communications of the ACM*, **45**, 49-53.
- Bassand, J.-P., Hamm, C.W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernández-Avilés, F., Fox, K.A.A., Hasdai, D., Ohman, E.M., Wallentin, L., Wijns, W., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Kristensen, S.D., Widimsky, P., McGregor, K., Sechtem, U., Tendera, M., Hellemans, I., Gomez, J.L.Z., Silber, S., Funck-Brentano, C., Andreotti, F., Benzer, W., Bertrand, M., Betriu, A., DeSutter, J., Falk, V., Ortiz, A.F., Gitt, A., Hasin, Y., Huber, K., Kornowski, R., Lopez-Sendon, J., Morais, J., Nordrehaug, J.E., Steg, P.G., Thygesen, K., Tubaro, M., Turpie, A.G.G., Verheugt, F. and Windecker, S. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *European Heart Journal*, **28**, 1598-1660.
- Baynes, J. and Dominiczak, M. (2009) *Medical Biochemistry*. Elsevier Limited.
- Berry, M. and Linoff, G. (2000) *Mastering Data Mining: The Art and Science of Customer Relationships Management*. John Wiley & Sons, New York, U.S.A.

- Bramer, M. (2007) *Principles of Data Mining*. Springer-Verlag, Londres, U.K.
- Braunwald, E. (1998) Unstable Angina : An Etiologic Approach to Management, *Circulation*, **98**, 2219-2222.
- Braunwald, E., Antman, E., Beasley, J., Califf, R., Cheitlin, M., Hochman, J., Jones, R., Kereiakes, D., Kupersmith, J., Levin, T., Pepini, C., Schaeffer, J., III, E.S., Steward, D. and Theroux, P. (2002) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines *J Am Coll Cardiol.* , **40**, 1366-1374.
- Burtis, C., Ashwood, E. and Bruns, D. (2008) *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders company, New York.
- Christenson, R.H. and Duh, S.H. (1999) Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, **230**, 90 - 102.
- Cios, K.J., Pedrycz, W., Swiniarski, R.W. and Kurgan, L.A. (2007) *Data Mining a Knowledge Discovery Approach*. Springer, New York, U.S.A.
- Daubert, M.A. and Jeremias, A. (2010) The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings *Vascular Health and Risk Management*, **6**, 691-699.
- Davi, G., Gresele, P., Violi, F., Basili, S., Catalano, M., Giammarresi, C., Volpato, R., Nenci, G., Ciabattini, G. and Patrono, C. (1997) Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. , *Circulation*, **96**, 69-75.
- DGS, D.G.d.S. (2006) Circular Normativa Atualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. In Saúde, M.d. (ed), *03*.
- Edwards, R. (1999) *Immunodiagnosics: a practical approach*. Oxford University Press.
- Egan, J. (1975) Signal detection theory and ROC analysis, *Academic Press New York*.

Erhardt, L., Herlitz, J., Bossaert, L., Halinen, M., Keltai, M., Koster, R., Marcassa, C., Quinn, T. and Weert, H.v. (2002) Task force on the management of chest pain., *European Heart Journal*, **23**, 1153–1176.

Fácil, L., unez, J., Bodi, V., Sanchis, J., Bertomeu-Gonzalez, V., Consuegra, L., Pellicer, M., Ferrero, A., Sanjuan, R. and Liacer, A. (2006) Prognostic Value of Serum Creatinine in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome, *Revista Española de Cardiología*, **59**, 209-216.

Fayyad, U. (1997) Mining Databases: Towards Algorithms for Knowledge Discovery, *IEEE Computer Society Technical Committee on Data Engineering*, **21**, 39-48.

Fayyad, U., Piatetsky-Shapiro, G., Smith, P. and Uthurusamy, R. (1996) *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining*. AAAI Press/MIT Press, Massachusetts, USA.

Filippone, L. and Farina, G.A. (2003) Acute coronary syndromes a practical review for primary care physicians, *Prim Care Update Ob Gyns*, **10**, 224-230.

Fischbach, F. and Dunning, M. (2009) *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins.

French, J.K. and White, H.D. (2004) Clinical implications of the new definition of myocardial infarction, *Heart*, **90**, 99-106.

Gaw, A., Murphy, M., Cowan, R., O'Reilly, D., Stewart, M. and Shepherd, J. (2008) *Clinical Biochemistry, An Illustrated Colour Text*. Churchill Livingstone.

Gelman, A., Carlin, J.B., Stern, H.S. and Rubin, D.B. (2003) *Bayesian Data Analysis*. Chapman & Hall / CRC, Boca Raton, U.S.A.

Goebel, M. and Gruenwald, L. (1999) A survey of Data Mining and knowledge discovery software tools, *ACM SIGKDD Explorations*, **1**, 20-33.

Gopalan, N.P. and Silvaselvan, B. (2009) *Data Mining: Techniques and Trends*. PHI.

Hall, J.E. (2011) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Saunders; 12 edition Jackson.

- Hall, M., Frank, E., Holmes, G., Pfahringer, B., Reutemann, P. and Witten, H. (2009) The WEKA Data Mining Software: An Update, *SIGKDD Exploration*, **11**, 10-18.
- Hamm, C.W., Bassand, J.-P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M.C., Sonntag, F., Uva, M.S., Storey, R.F., Wijns, W. and Zahger, D. (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, *European Heart Journal*, **32**, 2999-3054.
- Hamm, C.W., Bassand, J.-P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M.C., Sonntag, F., Uva, M.S., Storey, R.F., Wijns, W., Zahger, D. and (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, *European Heart Journal*, **32**, 2999–3054.
- Hamm, C.W., Giannitsis, E. and Katus, H.A. (2002) Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome, *Circulation*, **106**, 2871-2872.
- Han, J. and Kamber, M. (2006) *Data Mining: Concepts and Techniques*. Morgan Kaufmann Publishers, San Francisco, U.S.A.
- Hand, D., Mannila, H. and Smith, P. (2001) *Principles of Data Mining*. Massachusetts Institute of Technology, London.
- Hansson, G.r.K. (2005) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease, *New England Journal of Medicine*, **352**, 1685-1695.
- Hollander, J.E. (2005) The Future of Cardiac Biomarkers, NEW CONCEPTS AND EMERGING TECHNOLOGIES FOR EMERGENCY PHYSICIANS, *EMCREG International*, **4**.
- Horne, B.D., Anderson, J.L., John, J.M., Weaver, A., Bair, T.L., Jensen, K.R., Renlund, D.G. and Muhlestein, J.B. (2005) Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk?, *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1638-1643.
- Jaffe, A.S., Ravkilde, J., Robert, R., Naslund, U., Apple, F.S., Galvani, M. and Katus, H. (2000) It's Time for a Change to a Troponin Standard, *Circulation*, **102**, 1216-1220.
- Keller, T., Tzikas, S., Zeller, T., Czyz, E., Lillpopp, L., Ojeda, F.M., Roth, A., Bickel, C., Baldus, S., Sinning, C.R., Wild, P.S., Lubos, E., Peetz, D., Kunde, J., Hartmann, O.,

- Bergmann, A., Post, F., Lackner, K.J., Genth-Zotz, S., Nicaud, V., Tiret, L., Munzel, T.F. and Blankenberg, S. (2010) Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction, *J Am Coll Cardiol*, **55**, 2096-2106.
- Kobayashi, T., Jin, L. and Tombe, P.P. (2008) Cardiac thin filament regulation, *Pflugers Arch*, **457**, 37-46.
- Kohavi, R. and Provost, F. (1998) Glossary of Terms, *Machine Learning*, **30**, 271-274.
- Kufrin, R. (1997) Generating C4.5 Productions Rules in Parallel. *4th National Conference on Artificial Intelligence (AAAI-97)*. AAAI Press, Rhode Island, U.S.A., pp. 565-570.
- Larose, D.T. (2006) *Data Mining Methods and Models*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, U.S.A.
- Libby, P., Ridker, P.M. and Maseri, A. (2002) Inflammation and Atherosclerosis, *Circulation*, **105**, 1135-1143.
- Little, R. (1992) Regression with missing X's: a review, *Journal of the American Statistical Association*, **87**, 1227-1237.
- Mamedov, A. and Udalov, S. (2002) A computer tool to develop individual based models for simulation of population interactions, *Ecological Modelling*, **147**, 53-68.
- McPherson, R.A. and Pincus, M.R. (2011) *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Saunders; 22 edition (August 2, 2011) USA.
- Melanson, S.E.F., Morrow, D.A. and Jarolim, P. (2007) Earlier Detection of Myocardial Injury in a Preliminary Evaluation Using a New Troponin I Assay With Improved Sensitivity, *American Journal of Clinical Pathology*, **128**, 282-286.
- Melanson, S.F., Lewandrowski, E.L., Januzzi, J.L. and Lewandrowski, K.B. (2004) Reevaluation of Myoglobin for Acute Chest Pain Evaluation, *American Journal of Clinical Pathology*, **121**, 804-808.
- Metz, C.E. (1978) *Basic Principles of ROC analysis*. Semin Nucl Med.
- Michalski, R., Bratko, I. and Miroslav, K. (1998) *Machine Learning and Data Mining Methods and Applications*. John Willey & Sons, Londres, U.K.

- Naruko, T., Ueda, M., Haze, K., van der Wal, A.C., van der Loos, C.M., Itoh, A., Komatsu, R., Ikura, Y., Ogami, M., Shimada, Y., Ehara, S., Yoshiyama, M., Takeuchi, K., Yoshikawa, J. and Becker, A.E. (2002) Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes, *Circulation*, **106**, 2894-2900.
- Ommen, S., Gibbons, R., Hodge, D. and Thomson, S. (1997) Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary heart disease, *Am J Cardiol.*, **79**, 812-814.
- Pal, N.R. and Jain, L. (eds) (2005) *Advanced Techniques in Knowledge Discovery and Data Mining*. Springer-Verlag, Londres, U.K.
- Pasternark, R. and Snow, V. (2004) Redução do risco cardiovascular nos doentes com diabetes, *Patient Care*.
- Patterson, D. (1996) *Artificial Neural Networks - Theory and Application*. Prentice Hall, New York, U.S.A.
- Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S. and Engel, R.G. (2004) *Organic Laboratory Techniques: A Small-Scale Approach (Brooks/Cole Laboratory Series for Organic Chemistry)* Brooks Cole; 2 edition, USA.
- Piegas, L.S., Feitosa, G., Neto, J.M.R., Nicolau, J.C. and Mattos, L.A. (2009) IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento S, *Arq Bras Cardiol.*, **93(6 supl. 2)**, e179 - e264.
- Pinto, A., Fernandes, A.V., Vicente, H. and Neves, J. (2009) *Optimizing Water Treatment Systems Using Artificial Intelligence Based Tools*. Em C. A. Brebbia e V. Popov Eds., *Water Resource Management V*, WIT Transactions on Ecology and the Environmental, Vol. 125, pp. 185-194, WIT Press, , Southampton, UK.
- Quinlan, J. (1993) *C4.5 Programs for Machine Learning*. Morgan Kaufmann Publishers Inc, USA.
- Quinlan, J.R. (1987) Simplifying decision trees, *International Journal of Man-Machine Studies*, **27**, 221-234.
- Quinlan, J.R. (1996) Bagging, boosting and C4.5. *AAAI'96 National Conference on Artificial Intelligence*. AAAI Press, Menlo Park, USA., 725-730.

- Ribeiro, P.A. (2003) Modelos de Previsão de Fenómenos Raros. *Faculdade de Economia*. Universidade do Porto, Porto.
- Rich, E. and Knight, K. (1991) *Artificial Intelligence*. McGraw-Hill Inc., New York, U.S.A.
- Roy, D., Quiles, J., Avanzas, P., Arroyo-Espliguero, R., Sinha, M. and Kaski, J. (2006) A comparative study of markers of inflammation for the assessment of cardiovascular risk in patients presenting to the emergency department with acute chest pain suggestive of acute coronary syndrome, *Int J Cardiol*, **109**, 317-321.
- Rubin, D.B. (1996) Multiple Imputation after 18 years, *Journal of the American Statistical Association*, **91**, 473-489.
- Russell, S.J. and Norvig, P. (2003) *Artificial Intelligence: A Modern Approach* Prentice Hall, New Jersey, U.S.A.
- Schafer, J. (1999) *Analysis of Incomplete Multivariate Data*. Chapman & Hall / CRC, Boca Raton, U.S.A.
- Schapire, E.R. (2002) The boosting approach to machine learning: An overview. *MSRI Workshop on Nonlinear Estimation and Classification*.
- Shukla, S., Paul, A. and Klachko, D. (1992) Hypersensitivity of diabetic human platelets to platelet activating factor, *Thromb Res*, **66**, 239-246.
- Silva, J.M. (2000) *Colesterol, Lípidos e Doença Vascular*. Lidel
- Siminiak, T., Flores, N.A. and Sheridan, D.J. (1995) Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in the development of cardiovascular injury, *European Heart Journal*, **16**, 160-170.
- Spitalnic, S. (2004) Test Properties I: Sensitivity, Specificity and Predictive values, *Hospital Physician*.
- Stryer, L., Berg, J.M. and Tymoczko, J.L. (2002) *Biochemistry*. W.H.Freeman & Co Ltd.
- Taniar, D. (ed) (2008) *Data Mining and Knowledge Discovery Technologies*. IGI Publishing, Hershey, New York, U.S.A.
- Teixeira, H.Q. (2005) *Sistemas de Conhecimento Baseados em Data Mining: Aplicação à Análise da Estabilidade de Estruturas Metálicas*. Universidade do Minho, Braga, Portugal.

Théroux, P. (2003) *Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease* Elsevier Health Sciences, Philadelphia.

Thuraisingham, B. (1999) *Data Mining Technologies, Techniques, Tools and Trends*. CRC Press LLC, USA.

Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D. and on behalf of the Joint, E.S.C.A.A.H.A.W.H.F.T.F.f.t.R.o.M.I. (2007) Universal Definition of Myocardial Infarction, *J Am Coll Cardiol*, **50**, 2173-2195.

Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J.S., Biasucci, L.M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C. and Jaffe, A.S. (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care, *European Heart Journal*, **31**, 2197-2206.

Turban, E., Aronson, J.E. and Liang, T.-P. (2004) *Decision Support Systems and Intelligent Systems*. Prentice Hall, New Jersey, USA.

Weiss, G. and Provost, F. (2001) The effect of class distribution on classifier learning: an empirical study. In ML-TR-44, T.R. (ed). Department of Computer Science, Rutgers University.

Weiss, S. and Kulikowski, C. (1990) *Computer Systems that Learn: Classification and Prediction Methods from Statistics, Neural Nets, Machine Learning, and Expert Systems*. Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Mateo, U.S.A.

Wong, G.C., Morrow, D.A., Murphy, S., Kraimer, N., Pai, R., James, D., Robertson, D.H., Demopoulos, L.A., DiBattiste, P., Cannon, C.P., Gibson, C.M. and for the, T.-T.S.G. (2002) Elevations in Troponin T and I Are Associated With Abnormal Tissue Level Perfusion, *Circulation*, **106**, 202-207.

Zahorec, R. (2001) Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, *Clinical Report*, **102** 5 - 14.

Zhao, L., Sun, L. and Chu, X. (2009) Chemiluminescence immunoassay, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **28**, 404-415.

Endereços electrónicos consultados:

- [1] www.ipac.pt/ consultado em Janeiro de 2012
- [2] www.seqc.es/ consultado em Dezembro de 2011
- [3] www.mcgraw-hill.com/ consultado em Dezembro de 2011
- [4] www.world-heart-federation.org/i-see-whf/global-facts-map consultado em Fevereiro de 2012
- [5] www.beckmancoulter.com/ consultado em Janeiro de 2012
- [6] www.ebi.ac.uk consultado em Março de 2012
- [7] www.roche.pt consultado em Novembro de 2011
- [8] www.acs.min-saude.pt consultado em Março de 2012

ANEXOS

Anexo I – Aprovação do pedido de autorização de consulta de processos clínicos à Comissão de Ética do HESE-EPE.

A Comissão de Ética
Manuel Carvalho
2010/11/23
Manuel Carvalho
 Director Clínico

Nada a opôr
Paulo A. Carvalho
20/11/11
Manuel Carvalho
 Director Clínico

Exma. Sra. Presidente do Conselho de Administração do Hospital de Espírito Santo de Évora

Outorgamos
 Act. n.º 6, em 09/02/11
 Pedido n.º 11/11
 D. Conselho de Administração do HESE-EPE

Évora, 17 de Dezembro de 2010

Nada a opôr
Manuel Carvalho
 Director Clínico

Paulo A. Carvalho
 Director Clínico

Manuel Carvalho
 Director Clínico

Paulo A. Carvalho
 Director Clínico

Manuel Carvalho
 Director Clínico

Paulo A. Carvalho
 Director Clínico

Exma. Sra. Presidente,

ASSUNTO: Pedido, à comissão de ética do H.E.S.E., de autorização para consulta de processos clínicos de pacientes admitidos no H.E.S.E. com suspeita/diagnóstico de síndrome coronária aguda, no âmbito da elaboração de uma dissertação de mestrado relativa ao tema "Valorização dos marcadores cardíacos no serviço de urgência, no síndrome coronário agudo"

Teresa Manuel Batista Mendes, N.º de identidade civil 13201349, emitido pelo Arquivo de Évora, actualmente inscrita no segundo ano do Mestrado em Bioquímica da Universidade de Évora, a desenvolver dissertação de Mestrado no Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Espírito Santo de Évora sob a co-orientação do Dr. Jose Luis Grañeda médico do Serviço de Patologia Clínica e da Dra. Ana Rita Santos médica do Serviço de Cardiologia do H.E.S.E., solicita que lhe seja autorizada a consulta dos processos clínicos dos pacientes admitidos com suspeita de síndrome coronário agudo e daqueles já diagnosticados que se encontram internados no Serviço de Cardiologia.

Os dados necessários a este estudo não envolvem elementos identificativos dos doentes, respeitando assim o direito à confidencialidade.

Esta recolha de dados contribui para a dissertação de Mestrado de tema "Valorização dos marcadores cardíacos no serviço de urgência, no síndrome coronário agudo" e supõe o seu início a 15 de Novembro de 2010, prolongando-se até 31 de Maio de 2011.

Anexo a grelha de dados clínicos dos doentes necessários para o estudo em causa.

Sem outro assunto. Agradço atenciosamente.

Teresa Manuel Batista Mendes

Teresa Manuel Batista Mendes

HESE - EPE	
RECEBIDO	20/12/10
RECEBIDO	20/12/10
RECEBIDO	20/12/10

Anexo II – Ficha de recolha de dados clínicos de pacientes com SCA internados no Serviço de Cardiologia.

Dados Clínicos do Paciente no Serviço de Cardiologia do H.E.S.E.

Idade _____ anos

Sexo _____

Altura _____

Peso _____

Factores de Risco Cardiovascular:

- HTA
- *Diabetes mellitus*(DM)
- Dislipidémia
- Tabagismo ex-tabagismo
- Antecedentes pessoais: PTCA (Angioplastia coronária percutânea transluminal)
CABG(Cirurgia de revascularização coronária)
EAM
- IRC
- Outros antecedentes _____

Frequência Cardíaca _____ ppm

Pressão Arterial _____ mmHg

Dor: Típica Atípica

Electrocardiograma: c/ supra desnivelamento ST outras alterações _____
s/ supra desnivelamento ST _____
sem alterações

Marcadores NM (ng/mL):

	(24h)	(Alta médica)
CK-massa	_____	_____
Mioglobina	_____	_____
Troponina I	_____	_____
Hb	_____ g/dL	
Ht	_____ %	
Creatinina basal	_____ mg/dL	
Neutrófilos/ Linfócitos	_____	

Anexo III – Composição dos Kits utilizados na quantificação dos marcadores cardíacos.

Tabela I – Composição dos kits utilizados na quantificação dos marcadores Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina

Marcador	Reagentes	Equipamento/Fornecedor
Troponina I	Embalagem de Reagente para Troponina I	VITROS 5600 da <i>Ortho Clinical Diagnostics</i>
	Calibradores para Troponina I	
	Reagente Sinal dos produtos	
	Reagente de lavagem universal	
	Diluyente B da amostra elevada	
	Materiais de controlo de qualidade	
CK-MB <i>massa</i>	Embalagem de Reagente para CK-MB	
	Calibradores para CK-MB	
	Reagente Sinal dos produtos	
	Reagente de lavagem universal	
	Diluyente B da amostra elevada	
	Materiais de controlo de qualidade	
Mioglobina	Embalagem de Reagente para Mioglobina	
	Calibradores para Mioglobina	
	Reagente Sinal dos produtos	
	Reagente de lavagem universal	
	Diluyente B da amostra elevada	
	Materiais de controlo de qualidade	

Anexo IV – Características gerais da população em estudo – Análise estatística.

Tabela II - Estatística descritiva das idades dos pacientes admitidos no SU.

		Sexo					
		Masculino		Feminino			
		Estatística	Erro Padrão	Estatística	Erro Padrão		
Média		68,39	0,602	68,17	0,618		
Intervalo de confiança a 95%	Inferior	67,21		66,95			
	Superior	69,57		69,38			
Mediana		74,00		74,00			
Variância		344,248		368,466			
Desvio Padrão		18,554		19,195			
Mínimo		0		1			
Máximo		98		103			
Amplitude		98		102			
Enviesamento		-1,040		0,79		-1,049	0,079
Coeficiente de Curtose		0,715		0,158		0,531	0,157

Tabela III - Estatística descritiva das idades dos pacientes internados no Serviço de Cardiologia.

		Sexo					
		Masculino		Feminino			
		Estatística	Erro Padrão	Estatística	Erro Padrão		
Média		69,57	1,401	73,82	1,584		
Intervalo de confiança a 95%	Inferior	66,78		70,61			
	Superior	72,37		77,03			
Mediana		71,00		74,00			
Variância		133,562		95,398			
Desvio Padrão		11,557		9,767			
Mínimo		43		57			
Máximo		90		94			
Amplitude		47		37			
Enviesamento		-0,407		0,291		0,151	0,383
Coeficiente de Curtose		-0,721		0,574		-0,916	0,750

Anexo V – Estatística descritiva das variáveis Troponina I, CK-MB massa, Mioglobina, razão Neutrófilos/Linfócitos e Creatinina nos pacientes admitidos no SU com SCA.

Tabela IV – Estatística descritiva das variáveis Troponina I, CK-MB massa e Mioglobina no SU.

	TNI (ng/mL)	CK- MB (ng/mL)	MIO (ng/mL)
N	116	111	111
Média	1,55	7,834	367,522
Erro padrão da média	0,517	1,938	142,873
Mediana	0,14	2,30	96,000
Desvio padrão	5,578	20,421	1505,261
Variância	31,118	417,010	2265811,104
Enviesamento	6,281	4,711	9,573
Erro padrão do enviesamento	0,225	0,229	0,229
Coefficiente de Curtose	44,761	22,818	96,637
Erro padrão do C. Curtose	0,446	0,455	0,455
Amplitude	47,490	127,8	15544,50
Mínimo	0,01	0,2	15,50
Máximo	47,500	128,0	15560,00
Quartis	25	0,040	1,300
	50	0,140	2,300
	75	0,630	5,100

Tabela V – Estatística descritiva das variáveis razão neutrófilos/linfócitos e creatinina (mg/dL).

	Razão Neutrófilos/Linfócitos	Creatinina (mg/dL)
N	107	108
Média	6,79	1,17
Erro padrão da média	0,65	0,05
Mediana	4,86	1
Desvio padrão	6,74	0,56
Variância	45,40	0,31
Enviesamento	2,45	1,91
Erro padrão do enviesamento	0,23	0,23
Coefficiente de Curtose	7,25	5,34
Erro padrão do C. Curtose	0,46	0,46
Amplitude	40,04	3,4
Mínimo	0,63	0,5
Máximo	40,67	3,9
Quartis	25	2,54
	50	4,86
	75	8

Anexo VI – Matrizes de Coincidências utilizadas para o cálculo dos parâmetros de desempenho dos marcadores Troponina I, CK-MB *massa* e Mioglobina.

Tabela VI – Matriz de Coincidência para o diagnóstico de SCA para a população total (n=1917).

Resultado do teste	SCA presente			SCA ausente		
	TnI	CK-MB	MIO	TnI	CK-MB	MIO
Positivo	89	58	47	529	348	508
Negativo	27	58	69	1272	1453	1293
Total	116			1802		

Tabela VII – Matriz de Coincidência para o diagnóstico de SCA para a faixa etária entre os 35 e 50 anos (n=204).

Resultado do teste	SCA presente			SCA ausente		
	TnI	CK-MB	MIO	TnI	CK-MB	MIO
Positivo	5	3	2	24	18	29
Negativo	3	5	6	177	183	172
Total	8			196		

Tabela VIII – Matriz de Coincidência para o diagnóstico de SCA para a faixa etária entre os 50 e 65 anos (n=296).

Resultado do teste	SCA presente			SCA ausente		
	TnI	CK-MB	MIO	TnI	CK-MB	MIO
Positivo	16	9	7	50	44	51
Negativo	6	13	15	235	241	234
Total	21			275		

Tabela IX – Matriz de Coincidência para o diagnóstico de SCA para a faixa etária entre os 65 e 90 anos (n=1135).

Resultado do teste	SCA presente			SCA ausente		
	Tnl	CK-MB	MIO	Tnl	CK-MB	MIO
Positivo	62	42	34	377	242	364
Negativo	18	38	46	707	842	720
Total	75			1060		

Tabela X – Matriz de Coincidência para o diagnóstico de SCA para a faixa etária de idade superior a 90 anos (n=107).

Resultado do teste	SCA presente			SCA ausente		
	Tnl	CK-MB	MIO	Tnl	CK-MB	MIO
Positivo	6	4	4	70	31	54
Negativo	0	2	2	34	73	50
Total	6			101		

Anexo VII – Matrizes de coincidências de modelos de indução de árvores de decisão.

Tabela XI – Modelo que inclui os parâmetros TNI + FE (árvore com 8 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	921	149	495	67
SCA	335	750	168	381
Precisão	78%		79%	

Tabela XII – Modelo que inclui os parâmetros CK-MB *massa* + FE (árvore com 6 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	718	349	389	176
SCA	314	775	147	399
Precisão	69%		71%	

Tabela XIII – Modelo que inclui os parâmetros MIO + FE (árvore com 11 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	582	506	305	239
SCA	46	1015	28	538
Precisão	74%		76%	

Tabela XIV – Modelo que inclui os parâmetros TNI +CK-MB *massa* + FE (árvore com 13 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	907	174	444	107
SCA	65	1011	40	520
Precisão	89%		87%	

Tabela XV – Modelo que inclui os parâmetros CK-MB *massa* +MIO + FE (árvore com 22 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	949	114	495	74
SCA	0	1087	0	452
Precisão	95%		93%	

Tabela XVI – Modelo que inclui os parâmetros TNI + CK-MB *massa* +MIO + FE (árvore com 19 níveis de profundidade)

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	1005	60	528	39
SCA	0	1088	0	544
Precisão	97%		97%	

Tabela XVII – Modelo que inclui os parâmetros TNI + MIO (árvore com 26 níveis de profundidade).

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	980	93	503	56
SCA	0	1084	0	552
Precisão	96%		95%	

Tabela XVIII – Modelo que inclui os parâmetros CK-MB *massa* + MIO (árvore com 20 níveis de profundidade).

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	803	266	408	155
SCA	0	1083	0	548
Precisão	88%		86%	

Tabela XIX – Modelo que inclui os parâmetros TNI + CK-MB massa + MIO (árvore com 20 níveis de profundidade).

	Treino		Teste	
	OD	SCA	OD	SCA
OD	982	93	502	55
SCA	0	1076	0	554
Precisão	96%		95%	

Anexo VIII – Regras para SCA compreendidas na Árvore de decisão.

Regra 1 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = B
e $27,9 < \text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 28,1$
Então SCA

Regra 2 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = B
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 32,900$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 33,200$
Então SCA

Regra 3 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = B
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 72,800$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 75$
Então SCA

Regra 4 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 21,100$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 20,900$
Então SCA

Regra 5 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 34,300$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 34,500$
Então SCA

Regra 6 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 42,500$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 43,500$
Então SCA

Regra 7 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 48,500$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 49,200$
Então SCA

Regra 8 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 54,500$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 53,300$
Então SCA

Regra 9 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) > 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 45,900$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 48,100$
Então SCA

Regra 10 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = C
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 78,300$
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) > 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 77,400$
Então SCA

Regra 11 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = D
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 24,900$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 24,700$
Então SCA

Regra 12 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = D
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 34,500$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 34,300$
Então SCA

Regra 13 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = D
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) \leq 46,200$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) > 46$
Então SCA

Regra 14 para SCA

Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
e Faixa Etária = D
e $\text{TNI}(\text{ng/mL}) \leq 0,010$
e $\text{MIO}(\text{ng/mL}) = 55,900$
Então SCA

- Regra 15 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 58,200
 e MIO (ng/mL) $>$ 57,800
 Então SCA
- Regra 16 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 196,700
 e MIO (ng/mL) = 64,600
 Então SCA
- Regra 17 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,010
 e MIO (ng/mL) $>$ 95
 e MIO (ng/mL) \leq 96,400
 Então SCA
- Regra 18 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 105,300
 e MIO (ng/mL) $>$ 105
 Então SCA
- Regra 19 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,010
 e MIO (ng/mL) $>$ 188,900
 Então SCA
- Regra 20 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 34,400
 e MIO (ng/mL) $>$ 33,200
 Então SCA
- Regra 21 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) $>$ 59,300
 e MIO (ng/mL) \leq 60,300
 Então SCA
- Regra 22 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
- e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 62,400
 e MIO (ng/mL) $>$ 62,100
 Então SCA
- Regra 23 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 71,100
 e MIO (ng/mL) $>$ 68,900
 Então SCA
- Regra 24 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) \leq 110,600
 e MIO (ng/mL) $>$ 103,200
 Então SCA
- Regra 25 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,010
 e MIO (ng/mL) $>$ 110,600
 e TNI (ng/mL) $>$ 0,030
 e MIO (ng/mL) $>$ 211,200
 e MIO (ng/mL) \leq 219,800
 Então SCA
- Regra 26 para SCA
 Se TNI (ng/mL) \leq 0,070
 e Faixa Etária = D
 e TNI (ng/mL) \leq 0,050
 e MIO (ng/mL) $>$ 110,600
 e MIO (ng/mL) \leq 645,600
 e MIO (ng/mL) $>$ 446,500
 e TNI (ng/mL) \leq 0,040
 Então SCA
- Regra 27 para SCA
 Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
 e TNI (ng/mL) \leq 0,500
 e MIO (ng/mL) \leq 1.004
 e TNI (ng/mL) \leq 0,130
 e MIO (ng/mL) \leq 325,500
 e Faixa Etária = C
 e MIO (ng/mL) \leq 42,700
 Então SCA
- Regra 28 para SCA
 Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
 e TNI (ng/mL) \leq 0,500
 e MIO (ng/mL) \leq 1.004
 e TNI (ng/mL) \leq 0,130
 e Faixa Etária = D

e MIO (ng/mL) \leq 91,700
e TNI (ng/mL) $>$ 0,080
e TNI (ng/mL) \leq 0,090
e MIO (ng/mL) $>$ 62,700
Então SCA

Regra 29 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) $>$ 46,800
e MIO (ng/mL) \leq 91,700
e TNI (ng/mL) \leq 0,100
e TNI (ng/mL) $>$ 0,090
Então SCA

Regra 30 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) $>$ 46,800
e MIO (ng/mL) \leq 91,700
e TNI (ng/mL) $>$ 0,120
Então SCA

Regra 31 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) \leq 102,500
e MIO (ng/mL) $>$ 91,700
Então SCA

Regra 32 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) $>$ 121
e TNI (ng/mL) \leq 0,080
Então SCA

Regra 33 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) $>$ 46,800
e MIO (ng/mL) $>$ 102,500

e TNI (ng/mL) \leq 0,110
e MIO (ng/mL) $>$ 121
e TNI (ng/mL) $>$ 0,080
e TNI (ng/mL) $>$ 0,090
e MIO (ng/mL) \leq 225,700
Então SCA

Regra 34 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e MIO (ng/mL) \leq 325,500
e Faixa Etária = E
e MIO (ng/mL) $>$ 68,100
e MIO (ng/mL) \leq 106,200
e MIO (ng/mL) \leq 78,800
Então SCA

Regra 35 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) \leq 0,130
e Faixa Etária = E
e MIO (ng/mL) \leq 106,200
e MIO (ng/mL) $>$ 78,800
e TNI (ng/mL) $>$ 0,120
Então SCA

Regra 36 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) $>$ 0,130
e TNI (ng/mL) \leq 0,260
e Faixa Etária = B
e MIO (ng/mL) $>$ 47,800
Então SCA

Regra 37 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) $>$ 0,130
e TNI (ng/mL) \leq 0,260
e Faixa Etária = C
e TNI (ng/mL) \leq 0,180
e MIO (ng/mL) $>$ 645,600
Então SCA

Regra 38 para SCA

Se TNI (ng/mL) $>$ 0,070
e TNI (ng/mL) \leq 0,500
e MIO (ng/mL) \leq 1.004
e TNI (ng/mL) $>$ 0,130
e TNI (ng/mL) \leq 0,260
e Faixa Etária = C
e TNI (ng/mL) $>$ 0,180
Então SCA

- Regra 39 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,130
e TNI (ng/mL) <= 0,260
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) <= 86,700
Então SCA
- Regra 40 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) <= 0,260
e Faixa Etária = D
e MIO (ng/mL) > 86,700
e MIO (ng/mL) > 118,800
Então SCA
- Regra 41 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,130
e TNI (ng/mL) <= 0,260
e Faixa Etária = E
e TNI (ng/mL) <= 0,150
e MIO (ng/mL) <= 350
Então SCA
- Regra 42 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,260
e MIO (ng/mL) <= 425,300
e MIO (ng/mL) > 76,200
e Faixa Etária in ["B" "C"]
Então SCA
- Regra 43 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,260
e MIO (ng/mL) > 76,200
e Faixa Etária in ["D"]
e MIO (ng/mL) <= 93,400
Então SCA
- Regra 44 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,130
e TNI (ng/mL) > 0,260
e MIO (ng/mL) <= 425,300
e MIO (ng/mL) > 76,200
e Faixa Etária in ["D"]
e MIO (ng/mL) <= 117,600
e MIO (ng/mL) > 93,400
e MIO (ng/mL) > 113,800
Então SCA
- Regra 45 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) <= 0,500
e MIO (ng/mL) <= 1.004
e TNI (ng/mL) > 0,130
e TNI (ng/mL) > 0,260
e MIO (ng/mL) <= 425,300
e MIO (ng/mL) > 76,200
e Faixa Etária in ["E"]
e MIO (ng/mL) > 359,200
Então SCA
- Regra 46 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) > 0,500
e Faixa Etária in ["B" "C" "E"]
- Regra 47 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) > 0,500
e Faixa Etária in ["D"]
e MIO (ng/mL) <= 463,300
Então SCA
- Regra 48 para SCA
Se TNI (ng/mL) > 0,070
e TNI (ng/mL) > 0,500
e Faixa Etária in ["D"]
e MIO (ng/mL) > 463,300
e TNI (ng/mL) > 2,030
Então SCA

Anexo IX – Análise estatística das variáveis TNI, CK-MB *massa* e MIO dos pacientes internados no Serviço de Cardiologia.

Tabela XX – Estatística descritiva do CK-MB *massa* no internamento no Serviço de Cardiologia.

	CK-MB <i>massa</i> 24horas (ng/mL)	CK-MB <i>massa</i> 72horas (ng/mL)	CK-MB <i>massa</i> Alta médica (ng/mL)
N	74	41	17
Média	19,18	12,77	3,91
Erro Padrão da Média	3,91	6,71	1,44
Mediana	4,05	1,7	1,6
Desvio Padrão	33,62	42,94	5,92
Variância	1130,58	1844	35,08
Enviesamento	2,92	4,82	2,28
Erro padrão do enviesamento	0,28	0,37	0,55
Coeficiente de Curtose	9,87	25,07	4,21
Erro padrão do Coeficiente de Curtose	0,55	0,72	1,06
Amlitude	177,87	250,8	19,50
Mínimo	0,13	0,20	0,50
Máximo	178	251	20

Tabela XXI – Estatística descritiva de Troponina I no internamento no Serviço de Cardiologia.

	TNI 24horas (ng/mL)	TNI 72horas (ng/mL)	TNI Alta médica (ng/mL)
N	104	69	53
Média	8,93	5,2	1,79
Erro Padrão da Média	2,22	1,59	0,48
Mediana	1,30	1,23	0,37
Desvio Padrão	22,63	13,18	3,47
Variância	512,22	173,77	12,03
Enviesamento	4,52	6,11	2,96
Erro padrão do enviesamento	0,237	0,289	0,33
Coeficiente de Curtose	22,10	43,77	9,36
Erro padrão do Coeficiente de Curtose	0,469	0,570	0,64
Amlitude	144,99	101,99	17,69
Mínimo	0,01	0,01	0,01
Máximo	145,00	102	17,70

Tabela XXII – Estatística descritiva da variável MIO no internamento no Serviço de Cardiologia.

	MIO 24horas (ng/mL)	MIO 72horas (ng/mL)	MIO Alta médica (ng/mL)
N	40	12	5
Média	201,39	58,91	64,32
Erro Padrão da Média	50,58	13,68	18,44
Mediana	117,20	46,35	50,50
Desvio Padrão	319,93	47,40	41,24
Variância	102353,23	2247,22	1700,59
Enviesamento	3,38	2,77	1,74
Erro padrão do enviesamento	0,37	0,637	0,91
Coefficiente de Curtose	12,08	8,36	3,62
Erro padrão do Coeficiente de Curtose	0,733	1,23	2
Amplitude	1616,6	173,4	108,1
Mínimo	28,4	26,4	26,8
Máximo	1645,0	199,8	134,9

Anexo X – Ficha tipo para o diagnóstico de SCA.

Ficha tipo para o diagnóstico de Síndromes Coronárias Agudas

- Nome _____
- Sexo: Masculino Feminino Idade: _____ anos
- Nº. Processo _____
- Nº. Tubo _____
- Tensão Arterial (mmHg) _____
- Frequência Cardíaca (bpm) _____
- História Clínica/Antecedentes Pessoais:
 - HTA
 - Diabetes *mellitus* Se sim, que tipo de diabetes:
 - Tipo 1 (insulino-dependente)
 - Tipo 2 (não insulino-dependente)
 - Gestacional
 - Outro: _____
 - Dislipidemia
 - Hábitos tabágicos
 - IRC
 - ICC
 - EAM prévio
 - AVC prévio
 - História familiar de SCA
- Terapêutica habitual: _____

- Motivo pelo qual recorre ao Serviço de Urgência:
 - Indisposição
 - Dor torácica
 - Dor abdominal
 - Dor epigástrica
 - Outro Qual? _____

- Tempo de Evolução dos sintomas:

≤ 3 horas

3 horas < t ≤ 6 horas

6 horas < t ≤ 9 horas

t > 9 horas

- Electrocardiograma

Com supradesnivelamento do segmento ST

Sem supradesnivelamento do segmento ST

Bloqueio de Ramo Esquerdo

Marcadores Cardíacos (ng/mL)	Admissão	6-8 horas	24 horas
Troponina I			
CK-MB massa			
Mioglobina			

- Outros parâmetros analíticos:

Creatinina(mg/dL) _____

Neutrófilos/Linfócitos _____

