

## Valor Prognóstico do Escore TIMI versus Escore GRACE no Infarto com Supradesnível do Segmento ST

*Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST-segment Elevation Myocardial Infarction*

Luis C. L. Correia<sup>1,2</sup>, Guilherme Garcia<sup>1</sup>, Felipe Kalil<sup>1</sup>, Felipe Ferreira<sup>1</sup>, Manuela Carvalhal<sup>1</sup>, Ruan Oliveira<sup>1</sup>, André Silva<sup>1</sup>, Isis Vasconcelos<sup>1</sup>, Caio Henri<sup>1</sup>, Márcia Noya-Rabelo<sup>1,2</sup>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública<sup>1</sup>; Hospital São Rafael<sup>2</sup>, Salvador, BA - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O Escore TIMI para infarto com supradesnível do segmento ST (IAMcSST) foi criado e validado especificamente para este cenário clínico, enquanto o Escore GRACE é genérico para qualquer tipo de síndrome coronariana aguda.

**Objetivo:** Identificar qual dos escores, TIMI ou GRACE, apresenta melhor desempenho prognóstico em pacientes com IAMcSST.

**Métodos:** Foram incluídos 152 indivíduos consecutivamente internados por IAMcSST. Os escores TIMI e GRACE foram testados quanto a sua capacidade discriminatória (estatística-C) e calibração (teste Hosmer-Lemeshow), em relação ao desfecho óbito hospitalar.

**Resultados:** O Escore TIMI apresentou distribuição equitativa de pacientes nas faixas de baixo, intermediário e alto risco (39%, 27% e 34%, respectivamente), diferente do Escore GRACE que apresentou distribuição predominante em baixo risco (80%, 13% e 7%, respectivamente). A letalidade da amostra foi de 11%. A estatística-C do Escore TIMI foi de 0,87 (95% IC = 0,76 - 0,98), semelhante ao GRACE (0,87; 95% IC = 0,75-0,99) – p = 0,71. O Escore TIMI apresentou calibração satisfatória, representada por  $\chi^2$  de 1,4 (p = 0,92), nitidamente superior à calibração do Escore GRACE, que apresentou  $\chi^2$  de 14 (p = 0,08). Esta calibração se reflete em incidências esperadas para as faixas de baixo, intermediário e alto risco de acordo com o Escore TIMI (0%, 4,9% e 25%, respectivamente), diferente do GRACE (2,4%, 25% e 73%) que caracterizou inadequadamente a faixa intermediária.

**Conclusão:** Os escores TIMI e GRACE apresentam semelhante capacidade discriminatória em relação a óbito hospitalar, porém o Escore TIMI possui calibração superior ao GRACE. Para populações de risco diferente da nossa amostra, esta conclusão deve ser validada por futuros trabalhos. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):98-106)

**Palavras-chave:** Infarto do Miocárdio; Pontuação de Propensão; Fatores de Risco; Estudo Comparativo; Síndrome Coronariana Aguda / diagnóstico; Prognóstico.

### Abstract

**Background:** The TIMI Score for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was created and validated specifically for this clinical scenario, while the GRACE score is generic to any type of acute coronary syndrome.

**Objective:** Between TIMI and GRACE scores, identify the one of better prognostic performance in patients with STEMI.

**Methods:** We included 152 individuals consecutively admitted for STEMI. The TIMI and GRACE scores were tested for their discriminatory ability (C-statistics) and calibration (Hosmer-Lemeshow) in relation to hospital death.

**Results:** The TIMI score showed equal distribution of patients in the ranges of low, intermediate and high risk (39 %, 27 % and 34 %, respectively), as opposed to the GRACE Score that showed predominant distribution at low risk (80 %, 13 % and 7%, respectively). Case-fatality was 11%. The C-statistics of the TIMI score was 0.87 (95%CI = 0.76 to 0.98), similar to GRACE (0.87, 95%CI = 0.75 to 0.99) - p = 0.71. The TIMI score showed satisfactory calibration represented by  $\chi^2 = 1.4$  (p = 0.92), well above the calibration of the GRACE score, which showed  $\chi^2 = 14$  (p = 0.08). This calibration is reflected in the expected incidence ranges for low, intermediate and high risk, according to the TIMI score (0 %, 4.9 % and 25 %, respectively), differently to GRACE (2.4%, 25% and 73%), which featured middle range incidence inappropriately.

**Conclusion:** Although the scores show similar discriminatory capacity for hospital death, the TIMI score had better calibration than GRACE. These findings need to be validated populations of different risk profiles. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):98-106)

**Keywords:** Myocardial Infarction; Propensity Score; Risk Factors; Comparative Study; Acute Coronary Syndrome / diagnosis; Prognosis.

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

**Correspondência:** Luis Cláudio Lemos Correia •

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

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

Artigo recebido em 30/10/13; revisado em 20/02/14; aceito em 18/03/14.

DOI: 10.5935/abc.20140095

## Introdução

Escore de risco correspondem a modelos multivariados, utilizados na prática clínica a fim de estimar a probabilidade individual de desfechos indesejados. Estimativas de risco possuem implicações em condutas clínicas, especialmente em doenças de amplo espectro, tais como as síndromes coronarianas agudas (SCA). Neste cenário, os principais escores de risco são os desenvolvidos pelos grupos TIMI<sup>1</sup> e GRACE<sup>2</sup>. Previamente, nosso grupo<sup>3</sup> e outros<sup>4,5</sup> compararam esses dois escores em pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST, ficando evidente que o Escore GRACE possui melhor acurácia prognóstica. No entanto, em pacientes com infarto e supradesnível do segmento ST, não está estabelecido qual dos dois modelos apresenta melhor desempenho prognóstico em relação a óbito hospitalar.

O escore GRACE foi derivado de uma amostra constituída simultaneamente de pacientes com SCA sem supradesnível e infarto com supradesnível do segmento ST (IAMcSST), predominando a primeira condição clínica<sup>2</sup>. Desta forma, o mesmo escore é utilizado nas duas condições. Por outro lado, o Escore TIMI possui modelos diferentes para cada uma dessas condições clínicas, validados em amostras diferentes. Assim, o Escore TIMI para infarto com supradesnível<sup>6</sup> é constituído de variáveis mais específicas para este cenário clínico.

No intuito de identificar qual dos dois escores apresenta melhor desempenho em pacientes com infarto e supradesnível do segmento ST, estudamos os indivíduos do Registro de Síndromes Coronárias Agudas (RESCA) que foram admitidos nesta condição. Nesta coorte hospitalar, a capacidade discriminatória e a calibração do Escore TIMI foram comparadas ao Escore GRACE, na predição de óbito hospitalar.

## Métodos

### Seleção da Amostra

Os pacientes deste estudo fazem parte do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA) de nosso Hospital e, para participar, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Este Registro foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital, estando de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde. Iniciado em agosto de 2007, o RESCA inclui pacientes consecutivos, internado na Unidade Coronariana de nosso Hospital, com critérios diagnósticos objetivos. O critério de inclusão para IAMcSST é definido por desconforto torácico associado a supradesnível persistente (não reversível com nitrato) do segmento ST  $\geq 0,1$  mv, em duas derivações contíguas, confirmado por elevação em curva de marcadores de necrose miocárdica. Na presença de bloqueio do ramo esquerdo de terceiro grau, o diagnóstico se baseia nos sintomas apresentados e marcadores de necrose. O único critério de exclusão pré-definido deste estudo foi recusa do paciente em participar deste Registro, o que não ocorreu em nenhum caso.

### Protocolo do Estudo

Neste estudo, o desfecho predito por ambos os escores foi morte durante a hospitalização. Para cálculo dos escores, foram utilizados dados clínicos da apresentação do paciente no setor de emergência, registros eletrocardiográficos realizados nas primeiras seis horas de atendimento, dosagens de troponina T ou I referentes às primeiras 12 horas de atendimento e o valor da primeira creatinina plasmática. Elevação de marcador de necrose miocárdica como componente dos escores foi definido como troponina acima do percentil 99<sup>7</sup>. A classificação de Killip<sup>8</sup> foi aplicada no momento da admissão.

O Escore TIMI foi criado e validado em amostra de infarto com supradesnível, possuindo variáveis específicas desta condição clínica. Resumidamente, este escore consiste de oito variáveis dicotômicas, exceto idade que pontua em duas faixas diferentes. A presença das variáveis infarto anterior (ou bloqueio do ramo esquerdo), presença de fator de risco maior (hipertensão, diabetes ou dislipidemia), peso  $< 67$  Kg e tempo de reperfusão  $> 4$  horas somam um ponto cada. As variáveis Killip  $> 1$ , frequência cardíaca  $> 100$  bpm e pressão sistólica  $< 100$  mmHg somam 2 pontos cada. Idade soma 2 pontos se entre 65 e 74 anos e 3 pontos se  $\geq 75$  anos. O escore final pode variar de 0 a 14<sup>6</sup>.

O Escore GRACE foi criado e validado em amostra de pacientes com ou sem supradesnível do ST, respectivamente, 1/3 e 2/3 dos pacientes. Desta forma, suas variáveis são comuns às duas condições clínicas. Este escore consiste de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de Killip; três delas computadas de forma dicotômica (infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica, parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372<sup>2</sup>.

### Análise Estatística

Para cálculo do tamanho amostral, planejamos um poder estatístico de 80% (alfa 5%) na detecção de uma diferença de 0,10 entre as curvas ROC dos dois escores, sob a premissa de correlação entre os escores de 0,80. Sendo assim, torna-se necessária uma amostra de 94 pacientes<sup>9</sup>. Para otimização do poder estatístico, o número de pacientes com desfecho deve ser semelhante ao número de pacientes sem desfecho. Como esta não seria a tendência em nossa amostra, aumentamos empiricamente em 50% o tamanho amostral, resultando em um total de 141 pacientes.

A análise estatística deste trabalho está esquematizada didaticamente na Figura 1. A capacidade discriminatória dos escores quanto ao risco de morte hospitalar foi avaliada pela construção de curvas ROC. A área abaixo da curva ROC (estatística-C) representou a acurácia de cada escore em discriminar sobreviventes e não sobreviventes. As estatísticas-C dos escores foram comparadas de forma pareada pelo teste de Hanley-McNeil<sup>10</sup>. Em seguida, foram identificados os melhores pontos de corte para cada escore, definidos pela diferença

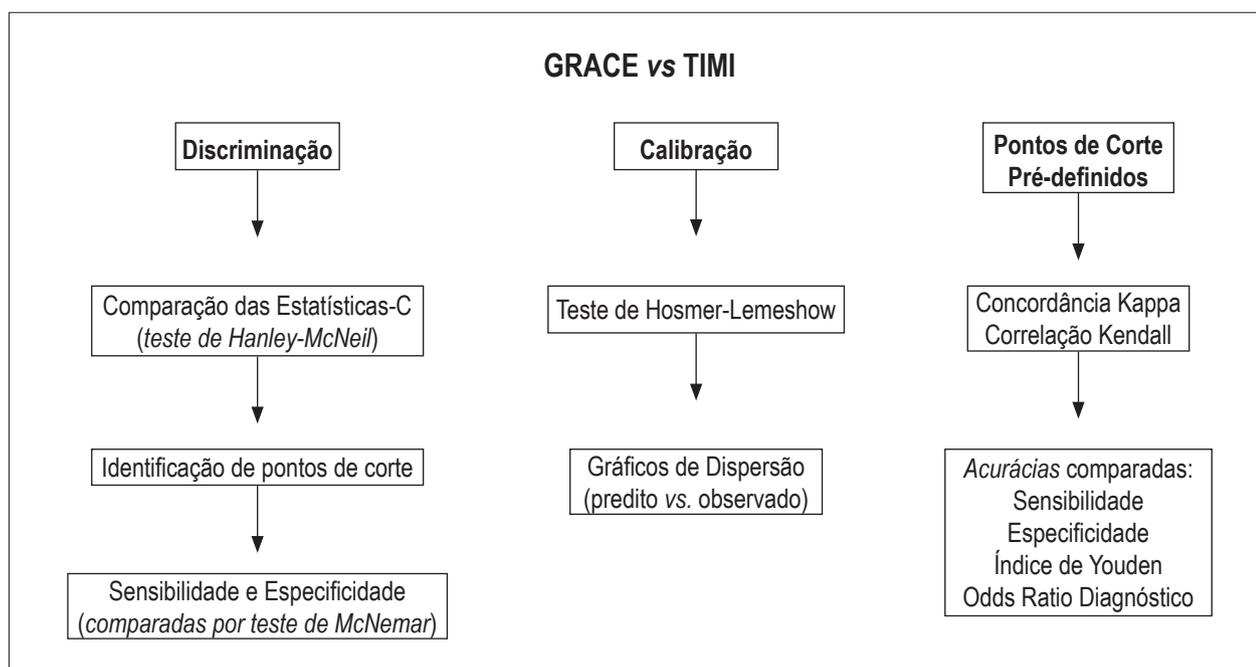


Figura 1 – Esquematização da análise estatística.

máxima entre sensibilidade e  $1 - \text{especificidade}$ . Estes pontos de corte foram utilizados para cálculo de sensibilidade e especificidade prognóstica, com seus intervalos de confiança no nível 95%. Tais propriedades foram comparadas entre os dois escores pelo teste de McNemar. A calibração dos escores foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow e pelo gráfico de dispersão entre a mortalidade prevista a cada decil de risco e a mortalidade observada.

Em análise secundária, o desempenho dos escores foi avaliado com base nos pontos de corte utilizados na prática clínica, os quais derivam dos trabalhos que deram origem a estes escores. Para esta análise, definimos alto risco de morte hospitalar como probabilidade superior a 8%, valor pontual que se encontra acima da mortalidade descrita em registros de pacientes com infarto e supradesnível do segmento ST<sup>2,6</sup>. Baixo risco de morte foi definido como probabilidade inferior a 3%, valor pontual que se situa abaixo da metade da mortalidade dos registros. Baseadas nestas definições, as faixas que definem baixo, intermediário e alto risco no Escore TIMI são respectivamente  $< 3$ ,  $3 - 4$  e  $> 4$ . No Escore GRACE, as faixas de risco correspondem a  $< 141$ ,  $141 - 172$  e  $> 172$ . Inicialmente, a prevalência de pacientes em cada faixa de risco foi descrita para cada escore. Posteriormente, a concordância entre os escores na definição dessas três faixas de risco foi avaliada pelo teste Kappa e pelo coeficiente de correlação de Kendall. Em seguida, considerando a definição de alto risco como preditor de desfecho, foram descritas sensibilidade, especificidade e razões de probabilidade. Para avaliação da acurácia global, foi utilizado o índice de Youden, calculado como  $(\text{sensibilidade} + \text{especificidade}) - 1$ , sendo que um teste perfeito teria um índice de 1. Além deste, foi também utilizado o *odds ratio* diagnóstico, definido pela

equação  $(\text{verdadeiro positivo}/\text{falso negativo})/(\text{falso positivo}/\text{verdadeiro negativo})$ . Finalmente, em análise explanatória, os componentes de cada escore foram comparados entre pacientes que morreram e sobreviventes.

Para análise estatística, foi utilizado o programa SPSS, versão 21. O teste de Hanley-McNeil (comparação das curvas ROC) foi realizado pelo programa MedCalc, versão 12. Para todas as análises, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Caracterização da Amostra

Foram estudados 152 pacientes, com idade de  $63 \pm 13$  anos, sendo 72% do sexo masculino, admitidos com mediana de 171 minutos (Intervalo Interquartil (IIQ) =  $66 - 402$ ) do início dos sintomas. Destes, 78% foram submetidos à estratégia de reperfusão em tempo hábil, a maioria por intervenção coronária primária. O tempo porta-balão para intervenção primária apresentou mediana de 132 minutos (IIQ =  $95 - 175$ ). Demais características estão descritas da Tabela 1. Durante o internamento, 16 pacientes evoluíram para óbito, representando letalidade de 11%. Os mecanismos de óbito foram choque cardiogênico em 50% dos casos, morte arritmica em 12,5%, disfunção renal pós-CAT em 25% (nestes casos em pacientes que já evoluíram com hipoperfusão) e infecção em 12,5%.

Os valores dos escores TIMI e GRACE apresentaram distribuição normal. A média do Escore TIMI foi de  $3,7 \pm 2,3$  (corresponde à mortalidade de 7%), indicando risco intermediário, enquanto o GRACE de  $116 \pm 36$  (corresponde à mortalidade de 1,6%) sugeriu amostra de baixo risco. Utilizando pontos de corte determinados

Tabela 1 – Características da amostra

Variáveis	Valores
Tamanho Amostral	152
Idade (anos)	63 ± 13
Sexo masculino	110 (72%)
Peso (kg)	76 ± 12
Infarto anterior	75 (49%)
Tempo sintoma-porta (minutos)*	171 (66 – 402)
Tempo porta-balão (minutos)*	132 (95 – 175)
Terapia de reperfusão ausente ou > 4 horas	96 (63%)
Classificação de Killip	1,3 ± 0,78
Killip I	124 (82%)
Killip II	9 (5,9%)
Killip III	14 (9,2%)
Killip IV	5 (3,3%)
Pro-BNP (pg/ml)*	712 (274 – 1817)
Pro-BNP elevado	67 (44%)
Fração de ejeção do VE < 45%	35 (23%)
Doença triarterial ou tronco de CE	70/147 (48%)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 ± 0,81
Frequência cardíaca (bpm)	81 ± 18
Pressão arterial sistólica (mmHg)	150 ± 31
Doença coronária prévia	26 (17%)
Diabetes	49 (32%)
Hipertensão arterial sistêmica	108 (71%)
<b>Terapia de reperfusão</b>	
Ausência de indicação por chegada tardia	17 (11%)
Indicação de reperfusão	135 (89%)
Angioplastia primária	104 (77%)
Trombólise	15 (11%)
Coronariografia sem indicação de angioplastia	9 (6,7%)
Ausência de estratégia por falha diagnóstica	7 (5,2%)
<b>Terapia farmacológica adjuvante</b>	
Aspirina	150 (99%)
Clopidogrel ou ticagrelor	143 (94%)
Estatina	143 (94%)
Inibidor da ECA	111 (73%)
Betabloqueador	99 (65%)
<b>Escores de risco</b>	
Escore GRACE	116 ± 36
Escore TIMI	3,7 ± 2,3

\*Variáveis descritas em mediana e intervalo interquartil. As demais variáveis numéricas descritas em média e desvio-padrão. Pro-BNP elevado: > 450 pg/ml se idade < 50 anos; > 900 pg/ml se idade ≥ 50 anos; Se distribuição não normal, variáveis numéricas expressas em mediana (intervalo interquartil). VE: Ventriculo esquerdo; CE: Coronária esquerda; ECA: Enzima conversora da angiotensina

pelos estudos de validação dos escores na definição de baixo risco (< 3%), intermediário (3% - 8%) e alto risco (> 8%), verificamos que a prevalências destas faixas de risco pelo TIMI foram de 39%, 27% e 34%, respectivamente, mostrando distribuição equilibrada dos pacientes nas diferentes faixas de risco. Por outro lado, de acordo com os pontos de corte do GRACE, a distribuição foi assimétrica, com 80% no baixo risco, 13% no risco intermediário e 7% no alto risco - Figura 2.

### Acurácia Prognóstica dos Escores

A análise da capacidade discriminatória quanto ao desfecho óbito hospitalar demonstrou semelhança entre os Escores TIMI e GRACE, representados respectivamente por estatística-C de 0,867 (95% IC = 0,76 - 0,98) e 0,871 (95% IC = 0,75 - 0,99), indicando boa acurácia em ambos os casos (p = 0,71) – Figura 3. Em nossa amostra, os melhores pontos de corte de acordo análise da curva ROC foram TIMI > 5 e GRACE > 170. Baseado nestes valores, o Escore TIMI apresentou sensibilidade de 75% (95% IC = 48% - 93%), semelhante a 81% (95% IC = 54% - 96%) do Escore GRACE (p = 1,0). Da mesma forma, as especificidades foram 86% (95% IC = 79% - 91%) e 88% (95% IC = 81% - 93%), respectivamente (p = 0,82) – Tabela 2.

O Escore TIMI apresentou calibração satisfatória, representada por  $\chi^2$  de 1,4 pelo teste de Hosmer-Lemeshow (p = 0,92), nitidamente melhor do que a calibração do Escore GRACE, que apresentou  $\chi^2$  de 14 (p = 0,08). A Figura 4 apresenta os gráficos de dispersão entre probabilidade estimada e mortalidade observada a cada decil de risco. Percebe-se que o Escore TIMI apresenta pontos distribuídos de forma ascendente próximos à linha da identidade, o que não acontece com o escore GRACE, indicando superior calibração do primeiro em relação ao segundo.

### Análise de Pontos de Corte Pré-validados

Os dois escores classificaram 59% pacientes na mesma faixa de risco (baixo, intermediário ou alto), correspondendo a Kappa de 0,32 (95% IC = 0,24 – 0,41), o que indica concordância discreta. O coeficiente de correlação Kendall foi de 0,58 (95% IC = 0,49 – 0,66).

Quando se analisa as incidências de morte nas faixas de baixo, intermediário e alto risco, observa-se o crescimento esperado da mortalidade de acordo com o Escore TIMI (0%, 4,9% e 25%, respectivamente). Quanto ao Escore GRACE, o aumento de mortalidade da faixa de baixo risco para risco intermediário foi excessivo (2,4%, 25% e 73%, respectivamente), caracterizando inadequadamente a faixa pré-definida como risco intermediário.

Em análise dicotômica, a definição de risco elevado pelo Escore TIMI apresentou sensibilidade de 88% (95% IC = 71% – 100%) na predição de pacientes que apresentariam o desfecho, nitidamente superior ao Escore GRACE (sensibilidade 50%; 95% IC = 26% – 75%) – p < 0,001. Por outro lado, o TIMI apresentou especificidade de 72% (95% IC = 65% – 80%), moderadamente inferior ao GRACE (especificidade 98%; 95% IC = 97% - 100%) – p = 0,03. Estes valores de sensibilidade e especificidade resultaram em razões de probabilidade positiva de 3,1 e negativa de 0,17 para o TIMI, enquanto o GRACE apresentou razões de

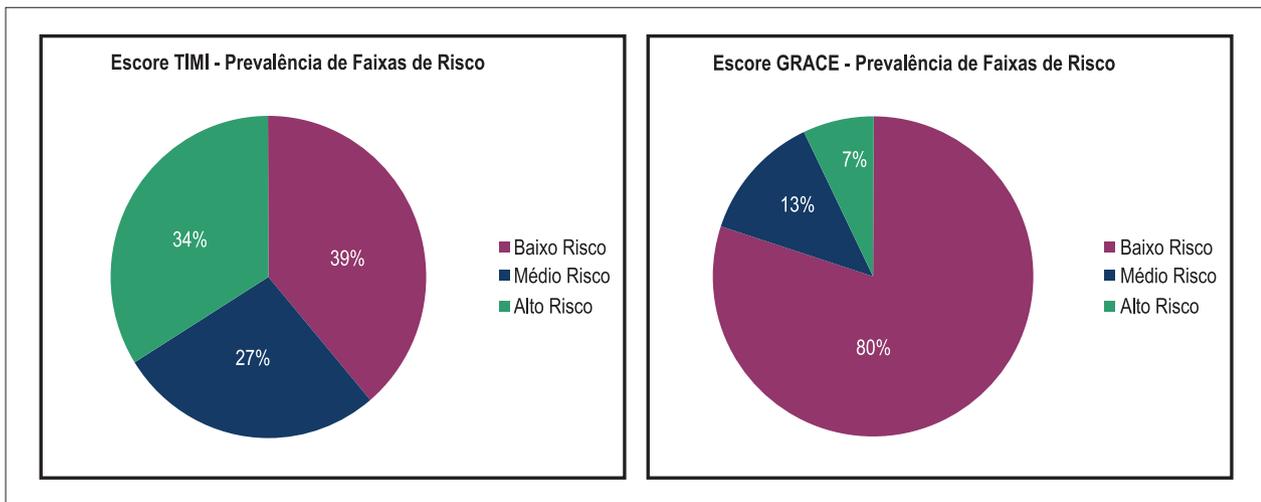


Figura 2 – Distribuição das faixas de risco de acordo com Escore TIMI e Escore GRACE.

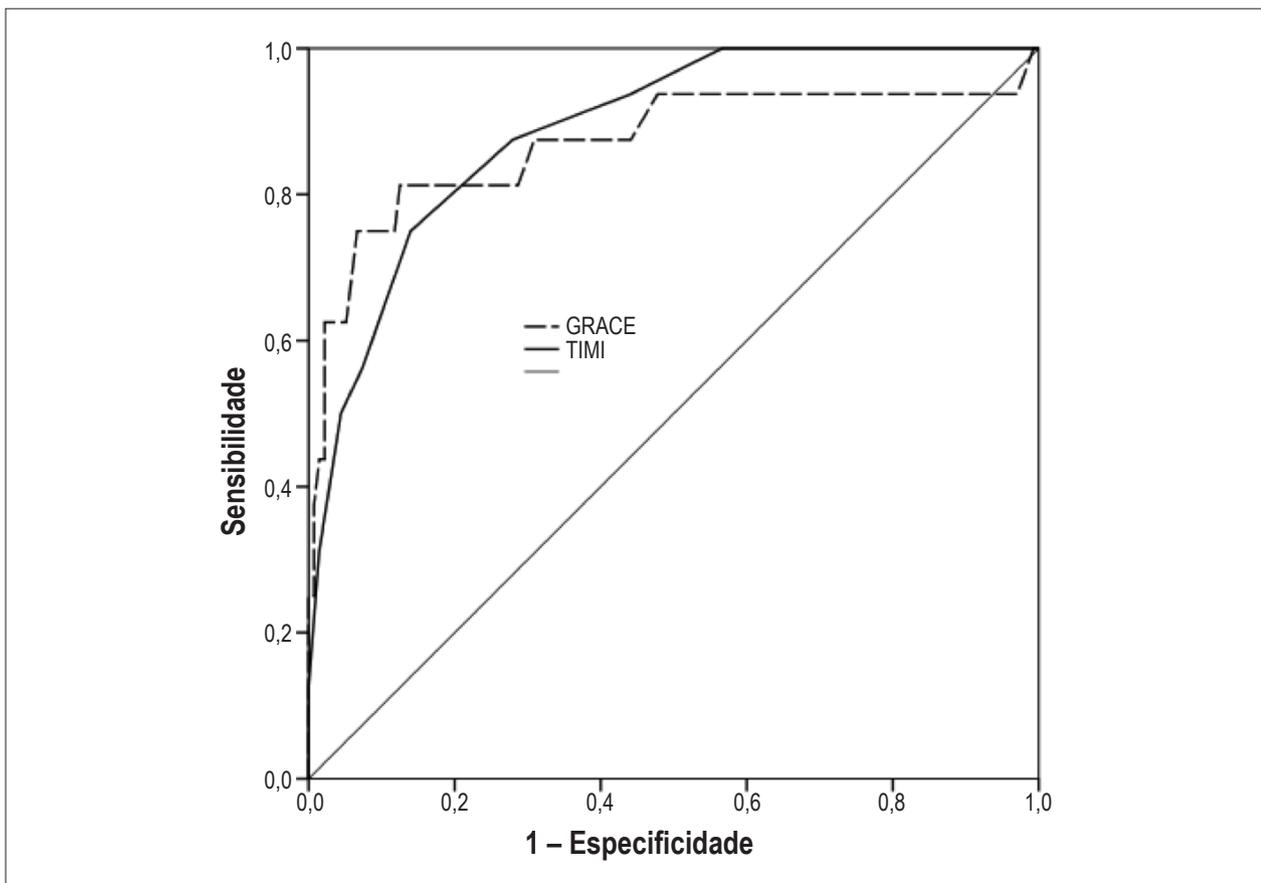


Figura 3 – Curvas ROC dos Escores TIMI e GRACE, para predição de óbito hospitalar. Área abaixo da curva de 0,867 para Escore TIMI e 0,871 para Escore GRACE ( $p = 0,71$ ).

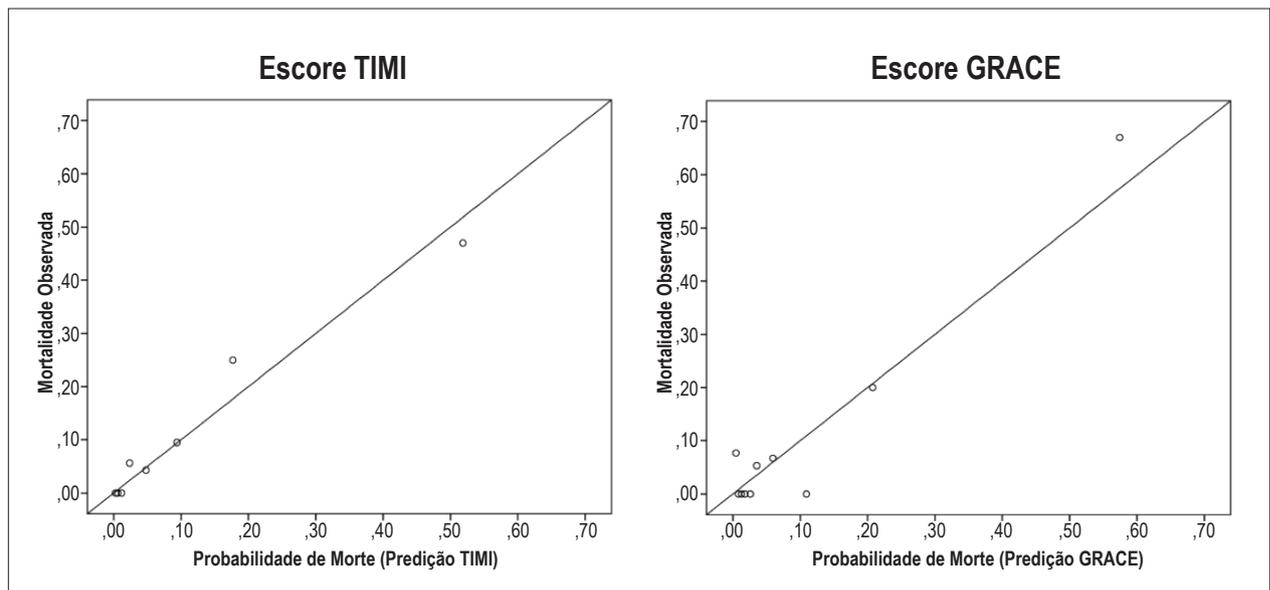
**Tabela 2 – Comparação dos escores TIMI e GRACE quanto à capacidade discriminatória, calibração e acurácia de acordo com pontos de corte**

	Escore TIMI	Escore GRACE	Valor de p*
<b>Discriminação</b>			
Estatística-C (95% IC)	0,867 (0,76 – 0,98)	0,871 (0,75 – 0,99)	0,71
<b>Calibração</b>			
$\chi^2$ Hosmer-Lemeshow	1,4	14	
Valor de p	0,92	0,08	
<b>Melhor Ponto de Corte †</b>			
	TIMI > 5	GRACE > 142	
Sensibilidade (95% IC)	75% (48% - 93%)	81% (54% - 96%)	1,0
Especificidade (95% IC)	86% (79% - 91%)	88% (81% - 93%)	0,82
Razão de Probabilidade Positiva	5,4	6,5	
Razão de Probabilidade Negativa	0,29	0,21	
<b>Definição de Alto Risco (&gt; 8%)‡</b>			
	TIMI > 4	GRACE > 170	
Sensibilidade (95% IC)	88% (71% - 100%)	50% (26% - 75%)	< 0,001
Especificidade (95% IC)	72% (65% - 80%)	98% (97% - 100%)	0,03
Razão de Probabilidade Positiva	3,1	23	
Razão de Probabilidade Negativa	0,17	0,51	

† Melhor ponto de corte: melhor acurácia determinada pela curva ROC.

‡ Ponto de corte dos trabalhos de validação que definiam risco de óbito > 8%, sendo Escore GRACE > 170 e Escore TIMI > 4.

\*Comparação estatística entre os dois escores pelo teste de Hanley-McNeil para as estatísticas-C e pelo teste de McNemar para sensibilidade e especificidade.  
IC: intervalo de confiança.



**Figura 4 – Correlação entre mortalidade predita pelos Escores TIMI e GRACE e mortalidade observada (análise de calibração).**

23 e 0,51, respectivamente. Desta forma, enquanto resultados positivos e negativos do TIMI influenciam o risco de óbito, apenas resultados positivos do GRACE apresentam influência significativa. Analisando a acurácia global, o índice de Youden do

Escore TIMI foi de 0,6, comparado a 0,48 para o Escore GRACE. O odds ratio diagnóstico do TIMI foi de 42, superior ao valor de 19 observado para o GRACE. Sendo assim, a acurácia do TIMI utilizando pontos de corte pré-validados foi superior ao GRACE.

### Análise Exploratória dos Componentes dos Escores

Das quatro variáveis compartilhadas entre os dois escores, três apresentaram valores mais elevados (idade, pressão arterial, Killip) nos pacientes que morreram, em relação aos sobreviventes. Frequência cardíaca foi semelhante entre esses dois grupos.

Quando analisadas as quatro variáveis exclusivas do TIMI, três apresentaram maior frequência entre os pacientes que foram a óbito, comparados aos sobreviventes: infarto anterior, reperfusão tardia e fatores de risco  $\geq 3$ . Peso  $< 67$  Kg foi semelhante entre os dois grupos. Das quatro variáveis exclusivas do GRACE, apenas a creatinina distinguiu os grupos. Desvio do segmento ST e marcador de necrose positiva são características universais de pacientes com infarto e supradesnível do ST. A quarta variável, morte súbita na admissão, não esteve presente em nenhum paciente. Estes dados estão apresentados na Tabela 3.

### Discussão

O presente estudo comparou o desempenho dos dois principais escores preditores de morte aplicados a pacientes com infarto e supradesnível do segmento ST. Nossa análise primária considerou os escores em toda sua amplitude numérica, indicando semelhante capacidade discriminatória. No entanto, a calibração do escore TIMI foi superior ao GRACE. Esta calibração superior promoveu melhor acurácia do TIMI quando utilizados pontos de corte pré-definidos pelos trabalhos de validação de tais escores.

Nossa análise exploratória explica esses achados na medida em que o Escore TIMI possui um maior número de variáveis que se associam a óbito. Isto pode decorrer do fato de que o TIMI foi derivado de uma amostra específica de infarto com

supradesnível, diferente do GRACE. Embora a superior acurácia não seja excessiva, quando aliamos o presente achado à maior simplicidade de cálculo, passamos a considerar o TIMI como o escore preferencial nesse cenário clínico.

Nesta discussão, faz-se necessário revisar o significado de cada uma das propriedades prognósticas estudadas: discriminação e calibração. Capacidade discriminatória (estatística-C) descreve a habilidade do escore em individualmente diferenciar o paciente que terá o desfecho do paciente que permanecerá livre do desfecho. Por outro lado, calibração diz respeito à habilidade do escore em prever qual a mortalidade em uma dada população. É uma estimativa coletiva, ao invés de individual. Sendo assim, é natural que o TIMI, um escore derivado de pacientes com supradesnível do ST, seja melhor calibrado do que o GRACE, cuja amostra de derivação possuía apenas 1/3 de pacientes nesta condição.

A semelhante capacidade discriminatória em nossa análise primária sugere que para diferenciar pacientes que apresentarão ou não um desfecho, os dois escores podem ser intercambiáveis desde que se adaptem os pontos de corte à nossa população. Por outro lado, para estimar a probabilidade do desfecho, a análise de calibração indica que o Escore TIMI é superior. Esta estimativa é útil para árvores de decisão clínica, quando se parte de uma probabilidade basal para calcular impacto absoluto de uma conduta médica. Devemos reconhecer que, no infarto com supradesnível, a predição de risco não modifica a conduta inicial, pois a indicação de reperfusão é universal. Mesmo assim, há utilidades práticas de um escore bem calibrado: pacientes de menor risco submetidos à intervenção primária podem receber alta mais precoce; deve-se ter cuidado com a aplicação de betabloqueador em pacientes de alto risco, que tendem a instabilizar hemodinamicamente; possibilidade da revascularização completa por intervenção percutânea pode

**Tabela 3 – Comparação dos componentes dos escores entre pacientes que evoluíram com óbito e sobreviventes**

Variáveis	Óbito	Não óbito
Tamanho Amostral	16	136
<b>Variáveis Compartilhadas</b>		
Idade (anos)	77 $\pm$ 13	61 $\pm$ 12
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	129 $\pm$ 38	152 $\pm$ 29
Killip	2,4 $\pm$ 1,3	1,2 $\pm$ 0,59
Frequência Cardíaca (bpm)	82 $\pm$ 22	80 $\pm$ 17
<b>Variáveis Exclusivas do TIMI</b>		
Infarto anterior	5 (31%)	27 (20%)
Fatores de Risco $\geq 3$	15 (94%)	106 (78%)
Reperusão > 4 horas	12 (75%)	84 (62%)
Peso < 67 Kg	3 (19%)	30 (22%)
<b>Variáveis Exclusivas do GRACE</b>		
Creatinina sérica (mg/dl)	1,35 $\pm$ 0,69	1,06 $\pm$ 0,82
Desvio do segmento ST	16 (100%)	16 (100%)
Elevação de marcador de necrose	16 (100%)	136 (100%)
Parada cardíaca	0	0

ser melhor do que simplesmente intervenção no vaso culpado em pacientes de alto risco<sup>11</sup> (hipótese ainda a ser testada por grandes estudos randomizados). Em segundo lugar, a estimativa de risco é útil em controle de qualidade assistencial, quando se compara a mortalidade esperada em uma população (escore) com a mortalidade observada em nosso meio.

Outro aspecto que sugeriu maior utilidade do TIMI foi a distribuição equitativa de pacientes nas faixas de baixo, médio e alto risco, quando se considerou os pontos de corte utilizados na prática clínica. Isto permite atribuir condutas diferenciadas a maior número de pacientes. Diferentemente, o GRACE classificou quase todos os pacientes como baixo risco, o que tornaria infrequente a distinção de conduta baseada em risco.

Recentemente, Kozieradzka e cols.<sup>12</sup> compararam estes escores no infarto com supradesnível, mostrando semelhante capacidade discriminatória. No entanto, esses autores não analisaram calibração. Além disso, a análise daquele trabalho correspondeu a desfechos no longo prazo, cinco anos de evolução<sup>12</sup>. Diferentemente, preferimos focar nossa abordagem em desfechos hospitalares, por dois motivos: primeiro, estes escores foram originalmente criados e validados para este tipo de predição; segundo, a predição de desfechos hospitalares possui maior capacidade de influenciar a conduta de fase aguda. Esta característica e nossa análise de calibração representam a originalidade de nosso estudo.

Devemos discutir o significado da incidência de morte (11%) relativamente alta em nossa amostra. Como observado na Figura 4 (gráfico de calibração), os dois decis de pacientes que apresentam maior mortalidade são exatamente os paciente cujos escores TIMI e GRACE fizeram predição de alta mortalidade. Em contrapartida, observamos no gráfico que nos outros oito decis de baixo risco predito, a mortalidade observada é baixa. Ou seja, quando mostramos que a calibração é boa, isso significa que os pacientes de alto risco (pelos escores) estão com alta mortalidade e os de baixo risco possuem baixa mortalidade. Sendo assim, fica evidente que nossa mortalidade observada se deve às características de alguns subgrupos de alto risco. Esta é a explicação estatística de nossa mortalidade. Corroborando com esta ideia, a Tabela 3 indica que as características de gravidade dos escores são de fato mais presentes nos pacientes que foram a óbito. Devemos também considerar que nossa amostra se limita a pacientes com IAMcSST, grupo em que se espera maior mortalidade do que na coorte total do GRACE.

A este respeito, devemos salientar que, quanto à calibração de um modelo preditor, pode variar com a incidência do desfecho na população. Sendo assim, nossos achados não podem ser extrapolados com alto grau de certeza para populações de risco muito diferentes.

Outro aspecto que merece discussão é a alta frequência de reperfusão tardia. Devemos salientar que este tempo de reperfusão não se refere ao tempo porta-balão, mais sim ao tempo entre início dos sintomas e a reperfusão. Sendo assim, espera-se que boa parte dos pacientes apresente este tempo mais prolongado. O trabalho original do Escore TIMI (que possui esta variável) vale-se de uma amostra proveniente de ensaio clínico randomizado, ou seja, selecionada, o que pode explicar taxas favoráveis de reperfusão precoce.

Idealmente, a avaliação de um marcador de risco não deve ser feita em cenário no qual este marcador seja utilizado pela equipe que cuida do paciente, pois isto pode subestimar o valor preditor observado. No entanto, esses são escores já conhecidos e adotados na prática clínica, tornando impossível garantir que não sejam utilizados nos registros atuais. Ao passo em que reconhecemos tal limitação, observamos que possivelmente esta ocorreu com os dois escores. Isto ameniza este potencial viés, visto que o objetivo principal é a comparação entre os escores.

## Conclusão

As capacidades discriminatórias dos Escores TIMI e GRACE são semelhantes, enquanto o TIMI supera o GRACE em calibração. Este resultado, aliado à maior simplicidade do TIMI, torna este o escore preferencial em pacientes com infarto e supradesnível do segmento ST. Para populações de risco diferente da nossa amostra, esta conclusão deve ser validada por futuros trabalhos estudos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Carvalho M, Oliveira R, Silva A, Vasconcelos I, Henri C; Obtenção de dados: Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalho M; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Correia LCL; Redação do manuscrito: Correia LCL, Vasconcelos I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalho M, Oliveira R, Silva A, Henri C, Noya-Rabelo M.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

### Referências

1. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
2. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
3. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9.
4. de Araujo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
5. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labing M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072-8.
6. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
7. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology Consensus Recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
8. Parakh K, Thombs BD, Bhat U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Long-term significance of Killip class and left ventricular systolic dysfunction. *Am J Med*. 2008;121(11):1015-8.
9. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
10. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
11. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23.
12. Kozieradzka A, Kaminski KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores—do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol*. 2011;148(1):70-5.