

**EPIDEMIOLOGIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO:
REGISTRO EM UMA CIDADE DO SUL DO BRASIL E REVISÃO
SISTEMÁTICA CONTEMPORÂNEA DA LETALIDADE
HOSPITALAR NA AMÉRICA LATINA E CARIBE**

Tese de Doutorado

Leonardo Alves

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EPIDEMIOLOGIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO:
REGISTRO EM UMA CIDADE DO SUL DO BRASIL E REVISÃO
SISTEMÁTICA CONTEMPORÂNEA DA LETALIDADE
HOSPITALAR NA AMÉRICA LATINA E CARIBE

Autor: Leonardo Alves

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

Tese submetida como requisito para obtenção do grau de doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Alves, Leonardo

Epidemiologia do infarto do miocárdio: registro em uma cidade do Sul do Brasil e revisão sistemática contemporânea da letalidade hospitalar na América Latina e Caribe / Leonardo Alves. -- 2020.

92 f.

Orientadora: Carisi Anne Polanczyk.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Infarto do miocárdio. 2. Mortalidade. 3. Epidemiologia. 4. Revisão sistemática. 5. América Latina. I. Polanczyk, Carisi Anne, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	10
EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCULAR NA AMÉRICA LATINA E CARIBE	12
EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCULAR NO BRASIL	13
INFARTO DO MIOCÁRDIO	14
TERAPIA DE REPERFUSÃO NO STEMI	15
EPIDEMIOLOGIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO	17
REGISTROS CLÍNICOS DE INFARTO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
OBJETIVOS	26
ARTIGO 1	27
ARTIGO 2	53
ARTIGO 2 – MATERIAL SUPLEMENTAR	81
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV	Doença cardiovascular
DIC	Doença isquêmica cardíaca
GBD	<i>Global burden disease</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ICP	Intervenção coronariana percutânea
IM	Infarto do miocárdio
NSTEMI	Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
SST	Supradesnivelamento do segmento ST
STEMI	Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade entre adultos em todo mundo e a maioria dessas mortes ocorre em países de baixa e média rendas. A doença cardíaca isquêmica é responsável pela maioria das mortes cardiovasculares assim como a principal causa de anos de vida perdidos. O infarto do miocárdio é uma das principais apresentações clínicas da doença cardíaca isquêmica, e é classificado clinicamente em infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) e infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI). Diante da relevância dessa enfermidade, dados contemporâneos são relevantes para melhor compreender sua epidemiologia em uma região de baixa e média renda.

Objetivos: O primeiro objetivo deste estudo é descrever incidência, manejo terapêutico, desfechos clínicos hospitalares e eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento dos indivíduos hospitalizados por STEMI em uma região circunscrita do Sul do Brasil. O segundo objetivo é conduzir uma revisão sistemática a fim de avaliar a letalidade hospitalar contemporânea em pacientes internados por infarto do miocárdio (STEMI e NSTEMI) na América Latina e no Caribe.

Métodos: Para atender ao primeiro objetivo, foi realizado um estudo de coorte prospectiva de base populacional com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI em uma cidade do Sul do Brasil entre 2011 e 2014. Foram incluídos nessa amostragem indivíduos com STEMI que apresentaram sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas. O segundo objetivo foi atendido por meio de uma pesquisa sistemática em banco de dados bibliográficos eletrônicos a fim de selecionar estudos de coorte que relataram letalidade hospitalar total devido ao STEMI e ao NSTEMI. O risco geral de viés nesses estudos foi avaliado pela ferramenta *Quality in Prognosis Studies*. As taxas de letalidade foram

combinadas pelo modelo de efeito aleatório, enquanto a heterogeneidade foi explorada por análise de subgrupo e por meta-regressão.

Resultados: O estudo de coorte mostrou incidência anual de hospitalizações por STEMI de 108 casos por 100.000 habitantes com idade igual ou acima de 25 anos. A incidência ajustada foi maior entre os mais velhos (risco relativo 64,9; IC95% 26,9 – 156,9; p para tendência linear <0,001) e entre os homens (risco relativo 2,8; IC95% 2,3 – 3,3; p <0,001). Ocorreram 530 hospitalizações durante o período avaliado e a taxa de reperfusão foi de 80,9%. A letalidade hospitalar e a taxa de eventos cardiovasculares em um ano foram, respectivamente, 8,9% e 6,1%. Os mais velhos apresentaram maior letalidade hospitalar (risco relativo 3,72; IC95% 1,57 – 8,82; p para tendência linear = 0,002) e mais eventos cardiovasculares em um ano (*hazard ratio* 2,35; IC95% 1,12 – 4,95; p = 0,03). A revisão sistemática identificou 38 estudos (29 STEMI, 3 NSTEMI e 6 ambos). A letalidade hospitalar total combinada de STEMI foi de 9,9% (IC 95%: 9,1 - 10,7), porém a heterogeneidade observada não foi trivial. O principal motivo para essa heterogeneidade foi o percentual da terapia de reperfusão. A letalidade hospitalar total combinada de NSTEMI foi de 6,3% (IC 95%: 5,4 - 7,4), enquanto a heterogeneidade foi nula.

Conclusões: O estudo de coorte demonstra abordagem terapêutica e letalidade hospitalar por STEMI similar às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações por STEMI foi maior comparada a esses países. A revisão sistemática evidencia que a letalidade hospitalar total por STEMI na América Latina e Caribe foi maior em comparação às taxas encontradas em países de alta renda. A letalidade hospitalar total por NSTEMI foi similar a esses países; no entanto, baseou-se em poucos estudos, em sua maioria, conduzidos em apenas dois países.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality among adults worldwide and most of them occur in low- and middle-income countries. Ischemic heart disease is responsible for most deaths caused by CVD as well as it is the leading cause of years of life lost. One of its main clinical manifestations is myocardial infarction which is classified into ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). In view of the relevance of this disease, contemporary data are relevant to better understand its epidemiology in a low- and middle-income region.

Objectives: The first objective is to describe incidence, therapeutic management, hospital clinical outcomes and cardiovascular events in the first year of follow-up of individuals hospitalized with STEMI in a city in southern Brazil. The second objective is to assess contemporaneous all-cause in-hospital case-fatality in patients admitted for myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) in Latin America and the Caribbean.

Methods: Regarding the first objective, we conducted a prospective cohort study with consecutive registers of hospitalizations by STEMI in a city in southern Brazil from 2011 to 2014. It included patients with STEMI who presented acute myocardial ischemia symptoms in the last 72 hours. Concerning the second objective, we systematically searched in bibliography electronic databases for cohort studies which reported in-hospital case-fatality due to STEMI and NSTEMI. The overall risk of bias in these studies was assessed by the Quality in Prognosis Studies tool. Case-fatality rates were pooled by the random effect model while heterogeneity was explored by subgroup analysis and meta-regression.

Results: The cohort study found that annual incidence of STEMI hospitalizations was 108 cases per 100.000 habitants aged 25 or older. Adjusted incidence was higher among older individuals (relative risk 64.9; 95%CI 26.9 – 156.9; p for linear trend <0.001) and among men (relative risk 2.8; 95%CI 2.3 – 3.3; p <0.001). There were 530 hospitalizations in the

period under evaluation and the reperfusion rate reached 80.9%. Hospital case-fatality and the one-year follow-up cardiovascular event rate were, respectively, 8.9% and 6.1%. The oldest patients exhibited higher hospital case-fatality (relative risk 3.72; 95%IC 1.57 – 8.82; p for linear trend = 0.002) and more one-year follow-up cardiovascular events (hazard ratio 2.35; 95%CI 1.12 – 4.95; p = 0.03). The systematic review identified 38 studies (29 STEMI, 3 NSTEMI and 6 both). Pooled STEMI in-hospital case-fatality was 9.9% (95% CI: 9.1 – 10.7) and heterogeneity was not trivial. The main reason for this heterogeneity was the reperfusion therapy rate. Pooled NSTEMI in-hospital case-fatality was 6.3% (95% CI: 5.4 – 7.4) and heterogeneity was null.

Conclusions: The survey in a southern Brazilian city shows that both therapeutic approach and hospital lethality are similar to the ones found in high-income countries. However, the hospitalization rate was higher compared to these countries. The systematic review shows that pooled STEMI hospital case-fatality rate in Latin America and the Caribbean was higher in comparison with rates found in high-income countries. Pooled NSTEMI hospital case-fatality rate was similar to the ones found in these countries; however, it was based on few studies and most of them were carried out in two countries.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de transtornos que acometem o coração e os vasos sanguíneos. A doença cardíaca isquêmica (DCI) ou doença arterial coronariana (doenças dos vasos sanguíneos que suprem o músculo cardíaco) e a doença cerebrovascular (doenças dos vasos sanguíneos que suprem o cérebro) são as enfermidades predominantes entre as DCV¹. Em ambas as enfermidades, a aterosclerose é o principal processo fisiopatológico envolvido.

As DCV são as principais causas de mortalidade entre adultos em todo mundo². Segundo o projeto *Global Burden Disease* (GBD), 17,8 milhões de pessoas morreram no mundo devido às DCV em 2017. Em conjunto, a DCI e a doença cerebrovascular foram responsáveis por cerca de 85% dessas mortes no mesmo período². O aumento da carga global das DCV e os seus diferentes padrões regionais foram resultados da transição epidemiológica. Durante esse período, as DCV e as neoplasias se tornaram as principais causas de óbitos que, inicialmente, eram lideradas pela desnutrição e pelas doenças infecciosas³. Entre 1990 e 2013, as mortes cardiovasculares aumentaram de 26% para 32% de todas mortes, principalmente em países de baixa e média rendas³. Esse processo foi resultado das melhores condições econômicas e da urbanização que levou a dramáticas mudanças na alimentação, na atividade física e no comportamento, tais como o tabagismo³.

Dados recentes mostram que o total de mortes cardiovasculares aumentou 21,1% no período de 2007 a 2017², porém em decorrência do envelhecimento da população e do crescimento populacional⁴; ainda assim, nesse mesmo período, a taxa de mortalidade diminuiu de 260 para 233 mortes por 100 mil habitantes². Melhores abordagens terapêuticas e medidas de prevenção para DCV refletiram nesse declínio.

Três quartos das mortes cardiovasculares no mundo ocorrem em países de baixa e média rendas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, entre as 17 milhões de mortes

prematuras corridas em 2015, 82% aconteceram nesses países e mais de um terço delas foram devido às DCV¹. Contudo, conforme o projeto GBD, a taxa de mortalidade ajustada por idade diminuiu nas macrorregiões do mundo compostas por esses países baixa e média rendas com exceção do Sul da Ásia.

A DCI é responsável pela maioria das mortes por DCV assim como a principal causa de anos de vida perdidos². Em 2017, 8,9 milhões de pessoas morreram devido à DCI no mundo. Entre as seis macrorregiões mundiais de média e baixa rendas, apenas na África Subsaariana e no Leste/Sudeste da Ásia e Pacífico a DCI ocupa o segundo lugar, enquanto a doença cerebrovascular, a liderança³.

A DCI se manifesta clinicamente como síndromes coronarianas crônicas⁵ e síndromes coronarianas agudas^{6,7}. A síndrome coronariana aguda é um termo operacional útil que se refere a manifestações clínicas compatíveis com isquemia miocárdica aguda que ocorrem usualmente devido à redução abrupta do fluxo sanguíneo coronariano⁸. Entre as síndromes coronarianas agudas, o infarto do miocárdio, uma emergência comum com potencial para morte, é o diagnóstico predominante⁹. De acordo com GBD, a DCI é impulsionada principalmente pelo infarto do miocárdio e, em menor grau, pela angina (síndromes coronarianas crônicas)¹⁰.

2. EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCULAR NA AMÉRICA LATINA E CARIBE

A América Latina e Caribe é uma região de média e baixa rendas e é composta por todos países do continente americano com exceção dos Estados Unidos, do Canadá e das ilhas Bermudas. A região tem uma população de 645 milhões habitantes, dos quais 82% vivem em áreas urbanas. O Brasil e o México são os países mais populosos, já que ali residem mais da metade da população. Argentina, Colômbia, Peru, Venezuela e Chile constituem um terço da população. A região do Caribe abrange menos de 10% da população e aproximadamente 70% desse total está concentrado em Cuba, Haiti e República Dominicana¹¹.

Na região, a expectativa de vida é de aproximadamente 75,8 anos e a média da renda nacional bruta per capita é cerca de 9 mil dólares americanos (2015). Em comparação, Estados Unidos, Canadá e Bermudas têm quatro anos a mais de expectativa de vida e uma renda nacional bruta per capita seis vezes maior. O gasto público com saúde na região foi de 3,7% do produto interno bruto em 2014 enquanto nos Estados Unidos e Canadá foram de 8,3% e 7,4%, respectivamente¹¹.

Assim como nas outras macrorregiões mundiais de média e baixa rendas, as DCV são responsáveis pelo maior número de óbitos na América Latina e Caribe enquanto a DIC predomina entre essas mortes cardiovasculares. Em 2013, as DCV causaram 29% do total de óbitos na região. Porém, as taxas de mortalidade diminuíram, acompanhando a tendência mundial. As maiores taxas de mortalidade padronizada são observadas nas sub-regiões Caribe e América Latina Tropical (Brasil e Paraguai). Enquanto isso, a sub-região Sul da América Latina (Argentina, Chile e Paraguai) foi a única que apresentou queda tanto na mortalidade bruta quanto na mortalidade padronizada³.

Entre as razões da maior mortalidade cardiovascular em países de baixa e média rendas, destacam-se a falta de programas de cuidados primários de saúde para detecção precoce e o tratamento de pessoas com fatores de risco para DCV. Além disso, os indivíduos que são acometidos por DCV têm menos acesso a serviços de saúde. Em consequência, a maior parte desses pacientes são detectados tardiamente no curso da doença e morrem de forma prematura, em sua maioria, em idades produtivas. Destaca-se também que, entre as regiões do mundo, a América Latina e Caribe é considerada aquela com maiores níveis de iniquidade social e de saúde, assim como em distribuição de renda¹²; vê-se, com isso, que a busca pela equidade é um dos grandes desafios para o sistema de saúde da região. Diante disso, na Agenda de Saúde Sustentável para as Américas 2018-2030, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) declarou que diminuir a carga das DCV é uma de suas metas, uma vez que esse transtorno é a principal doença não-comunicável.

3. EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCULAR NO BRASIL

No Brasil, segundo o relatório Estatística Cardiovascular – Brasil 2020, as DCV também são as principais causas de morte¹³. Isso é atribuído, como em nível mundial, à transição epidemiológica que envolveu modificações no estilo de vida como maior ingestão calórica, menor atividade física, tabagismo associado à maior expectativa de vida. Em 2011, as DCV corresponderam a 31% do total de óbitos e 42% das doenças crônicas não comunicáveis¹⁴. Do total de óbitos por DCV, as DCI representam a principal causa¹³. Em 2017, as DIC foram responsáveis pelo maior número de mortes em todas as unidades da federação¹³.

Em 2017, mais de 380 mil pessoas morreram em decorrência das DCV conforme estimativas GBD 2017¹⁵. No entanto, a mortalidade por DVC no Brasil está em declínio. A

taxa de mortalidade padronizada estimada pelo GDB 2017 diminuiu de 249 para 178 óbitos por 100 mil habitantes durante o período 2000 a 2017, o que representa uma variação de 28,5%¹⁵. Essa diminuição ocorreu em todos estados da federação, porém menos acentuado nas regiões norte e nordeste. Dados do relatório Estatística Cardiovascular – Brasil 2020 sugerem que essa diminuição foi resultado da melhora das condições socioeconômicas¹³. Apesar desse declínio, a taxa de mortalidade padronizada ainda se mantém elevada quando comparada com aquelas observadas em países de alta renda.

As DCV também são responsáveis por uma parcela substancial dos gastos com hospitalizações e por custos indiretos. Segundo o relatório Estatística Cardiovascular – Brasil 2020, as DCV e suas complicações representaram um gasto em torno de US\$ 4 bilhões entre 2006 e 2015¹³. De acordo com essa mesma fonte, as doenças cardíacas isquêmicas agudas foram a terceira causa de hospitalizações clínicas, após a insuficiência cardíaca e a doença cerebrovascular¹³.

4. INFARTO DO MIOCÁRDIO

Infarto do miocárdio (IM) é definido como a necrose da célula miocárdica devido à isquemia prolongada. Clinicamente, define-se IM como a presença de injúria miocárdica aguda detectada por alteração dos biomarcadores cardíacos (troponinas cardíacas preferencialmente) em um cenário clínico de isquemia miocárdica aguda¹⁶.

Além de estabelecer critérios para a definição do diagnóstico de IM conforme descrito anteriormente, a Definição Universal do Infarto do Miocárdio classifica o IM em seis tipos baseados em características patológicas, clínicas e prognósticas¹⁶: infarto devido à aterotrombose coronariana (Tipo 1), infarto devido ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio (Tipo 2), infarto que resultou em morte súbita sem oportunidade de medição de

biomarcadores (Tipo 3), infarto relacionado à intervenção coronariana percutânea (Tipo 4a), infarto relacionado à trombose de stent coronário (Tipo 4b), infarto relacionado à reestenose intrastent (Tipo 4c) e infarto relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio (Tipo 5).

Devido às implicações do tratamento na prática clínica, o IM é classificado de acordo com a presença de supradesnivelamento do segmento ST (SST) ao eletrocardiograma em infarto do miocárdio com SST (STEMI) e infarto do miocárdio sem SST (NSTEMI). Em função de manifestações clínicas e eletrocardiográficas indistinguíveis assim como de manejo terapêutico semelhante, o NSTEMI é comumente agrupado com o diagnóstico de angina instável (sem alteração de biomarcadores cardíacos) como síndromes coronarianas agudas sem SST. Entretanto, com aumento da sensibilidade dos testes de troponina, a proporção de pacientes com síndrome coronariana aguda com biomarcadores negativos (angina instável) tem diminuído (menos de 10% dos casos), resultando, dessa maneira, em aumento do diagnóstico de IM⁹. Assim, as síndromes coronarianas agudas são atualmente dominadas pelo IM: STEMI em aproximadamente um terço e NSTEMI em aproximadamente dois terços das síndromes coronarianas agudas⁹.

A maioria dos infartos do miocárdio são classificados em IM Tipo 1 cujo processo fisiopatológico é a aterotrombose. Esse processo se deve à ruptura ou à erosão de uma placa de aterosclerose vulnerável em uma artéria coronária que resulta em exposição do seu material altamente trombogênico à circulação sanguínea e, como consequência, a formação de um trombo. Um trombo que oclui totalmente uma coronária resulta em STEMI, enquanto uma oclusão parcial ou uma oclusão total na presença de circulação colateral resulta em NSTEMI⁹.

5. TERAPIA DE REPERFUSÃO NO STEMI

A reperfusão do músculo isquêmico de forma emergencial é o mais importante avanço no tratamento do STEMI e é a meta terapêutica primária. Assim, minimizar o atraso da reperfusão é crítico para salvar o músculo isquêmico e, dessa forma, reduzir o risco de insuficiência cardíaca e melhorar a sobrevida. Entretanto, o impacto do tempo não é linear; maior efetividade do salvamento do músculo cardíaco é alcançado com a reperfusão dentro de três horas do início dos sintomas¹⁷.

A restauração do fluxo coronariano pode ser obtida por meio de terapia fibrinolítica endovenosa ou intervenção coronariana percutânea (ICP) e deve ser realizada naqueles pacientes que chegam em até 12 horas do início dos sintomas. A ICP é o método preferencial cujas vantagens, em comparação à terapia fibrinolítica, são menores taxas de morte, de reinfarto e de hemorragia intracraniana¹⁸.

Contudo, caso a ICP não esteja disponível ou seu atraso seja antecipado em mais de 120 minutos, a terapia fibrinolítica deve ser empregada desde que não haja contraindicações. Se possível, é preferível a utilização pré-hospitalar da terapia fibrinolítica a fim de reduzir o retardo no início do tratamento. Na sequência, os pacientes devem ser transferidos para hospitais com capacidade para realização de ICP a fim de serem submetidos à coronariografia (estratégia fármaco-invasiva); rotineiramente em 2 a 24 horas e imediatamente naqueles com insucesso na terapia de reperfusão.

Os atrasos na terapia de reperfusão são os mais auditáveis marcadores de qualidade do cuidado no STEMI. Os centros de saúde deveriam registrá-los e revisá-los regularmente a fim de garantir os melhores indicadores⁷. O tempo dos atrasos do paciente e do sistema compõe o tempo total de isquemia.

Muitos pacientes ainda não procuram atendimento médico dentro das primeiras horas dos sintomas, período em que há mais benefício. Esses pacientes são mais velhos, mulheres,

diabéticos e pertencentes aos menores níveis socioeconômicos¹⁹. Para minimizar esse atraso, deve-se educar a população para reconhecer os sintomas de IM e acionar os serviços de emergência o mais rápido possível.

O atraso devido ao sistema representa a qualidade do cuidado ao paciente com STEMI. Além disso, esse atraso é o componente mais prontamente modificável com medidas organizacionais além de constituir um preditor de desfechos^{7,20}. Dessa maneira, os serviços de saúde devem alcançar as metas temporais sugeridas pelas diretrizes, no que diz respeito ao diagnóstico do STEMI, ao início de fibrinólise, à passagem do fio guia na ICP e à transferência dos pacientes entre hospitais.

6. EPIDEMIOLOGIA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

6.1. Incidência e letalidade

A incidência do STEMI diminuiu enquanto a incidência do NSTEMI aumentou segundo estatísticas norte-americanas^{21,22}. Globalmente, a incidência de IM (STEMI e NSTEMI) diminuiu no período de 1990 a 2010; maiores declínios foram observados em países de alta renda¹⁰. Em países europeus, a incidência anual de qualquer IM variou de 90 – 312/100.000 habitantes enquanto, nos EUA observou-se uma taxa de 242/100.000. A incidência anual de hospitalização por STEMI variou substancialmente entre os países europeus (44 – 142/100.000)²³, sendo as menores taxas em países de alta renda. Nos EUA, observam-se taxas de 50 – 77/100.000 para STEMI e 132/100.000 para NSTEMI^{21,22}. É importante ressaltar que as estatísticas não consideram os infartos silenciosos, uma vez que eles não causam hospitalização de imediato.

A letalidade por IM varia conforme a região do mundo. Registros europeus evidenciam letalidade hospitalar por STEMI entre 4 – 14%^{7,23,24}, enquanto nos EUA e

Canadá, a taxas são de aproximadamente 5 – 7%^{25,26}; um registro norte-americano encontrou letalidade de 9,7%²¹. Apesar de as estratégias terapêuticas apresentarem redução na letalidade por STEMI, um grande registro norte-americano mostrou pequena variação nessa taxa recentemente²². Na América Latina, os registros evidenciaram ampla variação na letalidade. No que diz respeito a NSTEMI, a letalidade observada nos registros GRACE e Kaiser foi de 5% e 7,6%, respectivamente^{22,27}.

6.2. Evolução do manejo terapêutico

A redução da mortalidade por IM parece resultar da queda da incidência assim como da queda de letalidade que, por sua vez, é consequência da melhora do manejo terapêutico²⁸. Essa evolução terapêutica ocorreu em várias fases²⁸. A fase da observação clínica ocorreu até meados da década de 1950 e consistiu apenas de repouso absoluto no leito e cuidados paliativos tais como alívio da dor. Entretanto, aprendeu-se muito sobre as manifestações clínicas, as características eletrocardiográficas e a história natural; nesse momento ficou claro que as arritmias ventriculares era uma causa comum de morte^{29,30}. Nos meados da década de 1960, iniciou a fase das unidades coronarianas; nesse momento se obtinha monitorização contínua do eletrocardiograma e imediata ressuscitação cardíaca assim como desfibrilação externa. Dessa maneira, houve redução drástica nos óbitos devido a arritmias ventriculares e a outras arritmias potencialmente fatais; a letalidade hospitalar diminuiu de 30% para 15%^{29,30}. Posteriormente, esse conceito foi levado aos departamentos de emergências e aos serviços móveis de saúde, uma vez que um substancial número de óbitos ocorria antes da chegada à unidade coronariana. A introdução do cateter de Swan-Ganz correspondeu a fase de alta tecnologia na qual era possível realizar monitorização hemodinâmica invasiva a beira do leito o que permitia um manejo hemodinâmico direto^{28,29}.

A fase da reperfusão do miocárdio iniciou na década de 1970 quando foi demonstrado a lise de um trombo por meio de infusão direta de estreptoquinase em uma coronária ocluída e, como consequência, observou-se limitação do tamanho do infarto^{29,30}. Outro achado importante foi a demonstração que cerca de 90% dos pacientes com STEMI apresentavam coronária ocluída dentro de quatro horas do início dos sintomas³⁰. Porém, a necessidade de infusão do fibrinolítico direto na coronária por meio de um cateter se tornou um obstáculo para essa abordagem ser aplicada amplamente. Então, em 1986, o grupo GISSI demonstrou por meio de um grande ensaio clínico redução dos óbitos em pacientes com STEMI com o uso da estreptoquinase endovenosa; esse achado foi corroborado por outro ensaio clínico conduzido pelo grupo ISIS. Na sequência, outras terapias melhoram a reperfusão miocárdica: o desenvolvimento dos ativadores do plasminogênio tissular (fibrinolítico específico) mostrou-se ser mais potente na lise do trombo que a estreptoquinase (fibrinolítico não-específico); adição da aspirina e, mais recentemente, de antiplaquetários mais potentes aos fibrinolíticos; e o uso da angioplastia coronariana percutânea com implante de stent como abordagem preferencial aos fibrinolíticos quando prontamente disponível^{29,30}. Em consequência a essas medidas, a letalidade hospitalar diminuiu de 15% para 7,5% e tão baixo quanto 3% em pacientes participantes de ensaios clínicos³⁰.

Na mesma forma, no NSTEMI, revascularização miocárdica precoce associada à dupla antiagregação e à anticoagulação também melhoraram os resultados^{29,31}. Além do manejo agudo do IM, as estratégias na prevenção primária e secundária contribuíam para redução dos óbitos, tais como a redução do tabagismo e o uso de medicações para reduzir o colesterol^{10,29,31}.

Porém, apesar da evolução no manejo terapêutico, um substancial número de pacientes com STEMI elegíveis para terapia de reperfusão ainda não são reconhecidos e, portanto, não se beneficiam do tratamento. Desse modo, essa falha no diagnóstico associado

ao atraso do paciente e do sistema podem impactar negativamente as taxas de letalidade do STEMI²⁸.

7. REGISTROS CLÍNICOS DE INFARTO DO MIOCÁRDIO NO BRASIL

No Brasil, não há dados de base populacional sobre a taxa de hospitalização por STEMI. Por sua vez, as informações sobre hospitalizações por STEMI, tais como mortalidade e taxa de reperfusão, são provenientes, em sua maioria, de registros que apresentam limitações. Esses registros ficam restritos a um hospital ou, se multicêntricos, não são representativos da população pois decorrem da amostragem por conveniência (seleção por convite ou voluntária); o recrutamento não consecutivo dos pacientes também constitui um problema. Outra limitação é a escolha de critérios de elegibilidade restritos tais como seleção de pacientes com sintomas com duração de até 12 horas, seleção de pacientes com alguma característica sociodemográfica ou clínica e seleção apenas de pacientes que foram submetidos a um tipo de terapia reperfusão; sabe-se que essa população restrita está associada a prognósticos diferentes da população geral. Em consequência, essas limitações podem resultar em estimativas enviesadas.

Registros clínicos (estudos observacionais) podem contribuir para as bases científicas principalmente quando avaliam desfechos clínicos relevantes e envolvem populações representativas, embora tenham uma evidência mais fraca em comparação aos ensaios clínicos randomizados (ERC). Além do baixo custo e da capacidade de selecionar um grande número de pacientes, registros avaliam pacientes do “mundo-real”, dentre os quais muitos são excluídos dos ERC. Registros também são uma maneira efetiva de abordar a extensão de uma doença em uma comunidade (morbidade e mortalidade) e a implementação de diretrizes clínicas, assim como de servir como fontes de dados para

gestores, profissionais e pesquisadores da área da saúde. Entretanto, a fim de obter informações de boa qualidade, os registros devem coletar dados padronizados e selecionar uma amostragem representativa por meio de seleção randômica dos centros (preferencialmente 100% de participação) e recrutamento consecutivo dos pacientes^{32,33}.

8. REFERÊNCIA

1. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization, 2020. (Accessed May, 2020, at www.who.int.)
2. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736-88.
3. Gaziano TA, Prabhakaran D, Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 11 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
4. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372(14):1333-41.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.
8. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139-e228.
9. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;376(21):2053-64.
10. Gaziano TA, Gaziano JM. Global Evolving Epidemiology, Natural History, and Treatment Trends of Myocardial Infarction. In: Morrow DA, ed. *Myocardial Infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis, MO: Elsevier; 2017.

11. Pan American Health Organization / World Health Organization, Communicable Diseases and Health Analysis / Health Information and Analysis. Health Situation in the Americas: Basic Indicators 2017. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
12. Pan American Health Organization / World Health Organization. Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
13. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(3):308-439.
14. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation* 2016;133(4):422-33.
15. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol* 2020;115(2):152-60.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-64.
17. Fox K. Management principles in myocardial infarction. In: Morrow DA, ed. *Myocardial Infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis, MO: Elsevier; 2017.
18. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
19. Baine KR, Amstrong PW. Selection of Reperfusion Therapy and Transfer Strategies for Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. In: Morrow DA, ed. *Myocardial Infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease*. St. Louis, MO: Elsevier; 2017.
20. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304(7):763-71.
21. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40-7.

22. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362(23):2155-65.
23. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-57.
24. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27(19):2285-93.
25. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):e78-e140.
26. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Kaul P. Temporal Trends of Reperfusion Strategies and Hospital Mortality for Patients With STEMI in Percutaneous Coronary Intervention-Capable Hospitals. *Can J Cardiol* 2017;33(4):485-92.
27. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90(4):358-63.
28. Scirica BM, Libby P, Morrow DA. ST-elevation myocardial infarction: pathophysiology and clinical evolution. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 11 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
29. Teixeira R, Goncalves L, Gersh B. Acute myocardial infarction--historical notes. *Int J Cardiol* 2013;167(5):1825-34.
30. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1(1):9-12.
31. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366(1):54-63.
32. Alpert JS. Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J* 2000;21(17):1399-401.

33. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J* 2010;31(5):525-9.

OBJETIVOS

1. Descrever a incidência, a abordagem terapêutica, os desfechos clínicos hospitalares e os eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento em uma coorte de indivíduos hospitalizados por STEMI em uma região circunscrita do Sul do Brasil (Artigo 1).
2. Conduzir uma revisão sistemática para avaliar a letalidade hospitalar contemporânea entre os indivíduos hospitalizados por infarto do miocárdio (STEMI e NSTEMI) na América Latina e Caribe (Artigo 2).

ARTIGO 1

Hospitalização por infarto agudo do miocárdio: um registro de base populacional

Hospitalization for acute myocardial infarction: a population-based registry

Título resumido: Hospitalização por infarto agudo do miocárdio

Palavras-chave: infarto do miocárdio, hospitalização, incidência, mortalidade, epidemiologia.

Key words: myocardial infarction, hospitalization, incidence, mortality, epidemiology.

Artigo publicado em Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020; 115(5): 916-924.

RESUMO

Fundamento: O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) é uma das principais apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica. Dados de base populacional são relevantes para entendimento contemporâneo da epidemiologia da doença.

Objetivo: Descrever incidência, manejo terapêutico, desfechos clínicos hospitalares e eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento dos indivíduos hospitalizados por STEMI.

Métodos: Estudo de coorte prospectiva de base populacional com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI em uma cidade do Sul do Brasil entre 2011 e 2014. Foram incluídos indivíduos com STEMI que apresentaram sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: A incidência anual de hospitalizações por STEMI foi de 108 casos por 100.000 habitantes. A incidência ajustada foi maior entre os mais velhos (risco relativo 64,9; IC95% 26,9 – 156,9; p para tendência linear $<0,001$) e entre os homens (risco relativo 2,8; IC95% 2,3 – 3,3; $p <0,001$). Ocorreram 530 hospitalizações durante o período avaliado e a taxa de reperfusão foi de 80,9%. A mortalidade hospitalar e a taxa de eventos cardiovasculares em um ano foram, respectivamente, 8,9% e 6,1%. Os mais velhos apresentaram maior mortalidade hospitalar (risco relativo 3,72; IC95% 1,57 – 8,82; p para tendência linear = 0,002) e mais eventos cardiovasculares em um ano (*hazard ratio* 2,35; IC95% 1,12 – 4,95; $p = 0,03$).

Conclusão: Este registro demonstra abordagem terapêutica e mortalidade hospitalar semelhante às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações foi maior comparada com esses países.

ABSTRACT

Background: Acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) is one of the main clinical manifestations of the ischemic heart disease. Population-based data are relevant to better understand current epidemiology of this condition.

Objective: To describe incidence, therapeutic management, hospital clinical outcomes and cardiovascular events in the first year of follow-up of individuals hospitalized with STEMI.

Methods: Population-based prospective cohort study with consecutive registers of hospitalizations by STEMI in a city in southern Brazil from 2011 to 2014. It included patients with STEMI who presented acute myocardial ischemia symptoms in the last 72 hours. The p-values < 0.05 were considered significant.

Results: The annual incidence of STEMI hospitalizations was 108 cases per 100.000 inhabitants. Adjusted incidence was higher among older individuals (relative risk 64.9; 95%CI 26.9 – 156.9; p for linear trend <0.001) and among men (relative risk 2.8; 95%CI 2.3 – 3.3; p <0.001). There were 530 hospitalizations in the period under evaluation and the reperfusion rate reached 80.9%. Hospital mortality and the one-year follow-up cardiovascular event rate were, respectively, 8.9% and 6.1%. The oldest patients exhibited higher hospital mortality (relative risk 3.72; 95%IC 1.57 – 8.82; p for linear trend = 0.002) and more one-year follow-up cardiovascular events (hazard ratio 2.35; 95%CI 1.12 – 4.95; p = 0.03).

Conclusion: This survey shows that both therapeutic approach and hospital mortality are similar to the ones found in developed countries. However, the hospitalization rate was higher in these countries.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em adultos de ambos os sexos em todo o mundo, assim como a causa dominante das mortes prematuras; dessas, cerca de 75% ocorrem em países de baixa e média renda¹. No Brasil, as DCV, mesmo com tendência para o declínio, também são a principal causa de óbitos em adultos².

A cardiopatia isquêmica é responsável pela maioria das mortes devido às DCV. A Organização Mundial da Saúde estima que 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV em 2015; dessas, 7,4 milhões foram devido à cardiopatia isquêmica que, no Brasil, também é a causa dominante entre as DCV².

O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) é uma das principais apresentações clínicas da cardiopatia isquêmica e seu reconhecimento clínico é de fundamental importância para imediata estratégia terapêutica. Estudos mostram que, apesar da diminuição da incidência, a mortalidade por STEMI permanece sem relevante variação^{3,4}.

No Brasil, não há dados de base populacional sobre a taxa de hospitalização por STEMI. Por sua vez, as informações sobre hospitalizações por STEMI, tais como mortalidade e taxa de reperfusão, são provenientes, em sua maioria, de registros que apresentam limitações. Esses registros ficam restritos a um hospital ou, se multicêntricos, não são representativos da população pois decorrem da amostragem por conveniência (seleção por convite ou voluntária) o que pode enviesar as estimativas. Outras limitações são o recrutamento não consecutivo dos pacientes e critérios restritos de elegibilidade, como a seleção de pacientes com sintomas com duração de até 12 horas, sabendo-se que a apresentação após esse período está associada à maior mortalidade.

Nesse contexto, o objetivo desse estudo é descrever a incidência, a abordagem terapêutica, os desfechos clínicos hospitalares e os eventos cardiovasculares do primeiro ano

de seguimento de indivíduos hospitalizados por STEMI em uma região circunscrita do Sul do Brasil. Avaliar essas informações é relevante pela elevada incidência dessa doença e escassez de estudos de base populacional⁵ no Brasil. Além disso, registros são uma maneira efetiva de abordar a implementação das diretrizes clínicas e fontes de dados para gestores, profissionais e pesquisadores da área da saúde^{6,7}.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo de coorte prospectiva com registro consecutivo das hospitalizações por STEMI na cidade do Rio Grande, RS, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Essa cidade está localizada no Sul do Brasil e compreende cerca de 200 mil habitantes, cuja maioria reside na zona urbana (Censo Demográfico, 2010). No Rio Grande, há uma emergência aberta – Hospital de Cardiologia / Santa Casa do Rio Grande – que é o centro de referência no município para tratamento da síndrome coronariana aguda e, conseqüentemente, para onde todos indivíduos com sintomas sugestivos dessa condição se dirigem ou são encaminhados, tornando o nível de perda de encaminhamento muito baixo. Na cidade, não há linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio, da forma que o paciente procura de forma espontânea os estabelecimentos de saúde.

Crítérios de elegibilidade

Para serem incluídos no estudo, os indivíduos deveriam preencher os seguintes critérios à admissão hospitalar: (1) idade \geq 18 anos e serem moradores da cidade do Rio Grande; (2) apresentarem sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas; (3) apresentarem eletrocardiograma na admissão com supradesnivelamento do segmento ST

(SST) com ≥ 1 mm em duas ou mais derivações contíguas periféricas (≥ 2 mm em derivações precordiais) ou novo ou presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo; e (4) elevação dos marcadores de necrose miocárdica (troponina ou CK-MB).

Os pacientes que não tiveram marcadores de necrose miocárdica mensurados foram incluídos desde que apresentassem sintomas típicos de isquemia miocárdica aguda associados a SST inequívoco que justificassem imediata terapia de reperfusão. Os pacientes que apresentaram novos STEMI durante o período do estudo foram incluídos como um novo evento desde que ocorresse 28 dias após o primeiro evento.

Foram excluídos os pacientes com SST transitório, que, neste estudo, foi definido como resolução espontânea associada à melhora da dor antes do início da terapia de reperfusão. Os reinfartos⁸, definidos como novos episódios até 28 dias do evento incidente, também foram excluídos, contribuindo apenas para o seguimento clínico.

Cálculo amostral

Com o objetivo de calcular o tamanho de amostra para a taxa de hospitalizações, foram utilizados os seguintes parâmetros: taxa esperada de 100 casos/100.000 habitantes/ano⁹, precisão de 20 casos/100.000 habitantes/ano e nível de confiança de 95%. Esse processo resultou em um total de 95.941 indivíduos – a população-alvo deste estudo é de cerca de 160.000 habitantes (Censo Demográfico, 2010). Para o cálculo do tamanho de amostra para mortalidade hospitalar, foram empregados os seguintes parâmetros: proporção esperada de 10%⁹; precisão de 2,5 pontos percentuais; e nível de confiança de 95%. Esse processo totalizou 554 pacientes. Com base na taxa de hospitalizações esperada de 100/100.000/ano e na população-alvo de 160.000 indivíduos, quatro anos seriam necessários para atingir a amostra calculada.

Coleta de dados

As informações coletadas foram:

- a) Sociodemográficas – idade, sexo, atendimento pelo Sistema Único de Saúde e classe econômica conforme o Critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)¹⁰. Essa classificação, que se baseia no acúmulo de bens materiais em casa e na escolaridade do chefe da família, compreende cinco classes econômicas: A (nível mais alto), B, C, D e E (nível mais baixo).
- b) História médica – índice de massa corporal (calculado por meio de altura e peso autorreferidos); tabagismo (avaliado por meio do relato do paciente ou familiar e definido como ter fumado pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes (avaliados por meio do relato do paciente ou do familiar mediante diagnóstico médico); e história de infarto prévio, de intervenção coronariana percutânea e de cirurgia de revascularização do miocárdio.
- c) Status clínico na admissão hospitalar – sintoma principal (sintoma que motivou o paciente a procurar a emergência do hospital) e seu intervalo de tempo (período de tempo entre o início do sintoma até a admissão); frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, classificação de Killip, bloqueio atrioventricular total, topografia da isquemia miocárdica e creatinina sérica.
- d) Abordagem terapêutica – terapia de reperfusão (fibrinolítico ou intervenção coronariana percutânea), motivos da não reperfusão e medicação adjunta nas primeiras 48 horas.
- e) Desfechos clínicos hospitalares – morte, reinfarto, choque cardiogênico, arritmia ventricular, complicações mecânicas, acidente vascular cerebral e sangramento segundo os critérios BARC¹¹.

- f) Eventos cardiovasculares dentro do primeiro ano após alta hospitalar – morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Com o propósito de identificar os pacientes elegíveis admitidos no hospital de referência do estudo, uma enfermeira especializada em cardiologia e previamente treinada elaborava diariamente uma lista desses pacientes que chegavam ao setor de emergência. Posteriormente, um cardiologista revisava os potenciais casos e os selecionava conforme os critérios de elegibilidade. As características sociodemográficas e a história médica eram registradas pela enfermeira no momento da internação hospitalar ou assim que possível. O status clínico, a abordagem terapêutica e os desfechos clínicos eram avaliados por um cardiologista mediante acompanhamento diário do paciente e revisão do prontuário.

Para a avaliação da ocorrência de eventos cardiovasculares do primeiro ano de seguimento, foi realizado contato telefônico com o paciente um ano após a alta hospitalar e, quando apropriado, registros hospitalares foram verificados. Em caso de não respondentes, uma visita a domicílio era realizada. Quando as informações não podiam ser coletadas diretamente com os pacientes, contato com familiar ou pessoa mais próxima era efetuado.

As informações das hospitalizações eram registradas em formulários impressos e posteriormente digitadas com o uso do programa Microsoft Access¹². O controle de qualidade envolveu revisão desses formulários e checagem de amplitude e de consistência dos dados.

Análise estatística

Para o cálculo da incidência de hospitalizações por STEMI (casos por 100.000 habitantes por ano), o número de hospitalizações constituiu o numerador e a população do

Rio Grande (Censo Demográfico 2010), o denominador. Para as análises ajustadas da incidência de hospitalizações, foi empregada a regressão de Poisson.

Os dados das hospitalizações foram sumarizados em frequência e porcentagem para variáveis categóricas e, no caso para variáveis contínuas, em média/desvio padrão ou mediana/percentis de acordo com a normalidade dos dados (verificação da distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk). Para a análise ajustada da mortalidade hospitalar, foi utilizado o modelo linear generalizado (família binominal). Para a análise de sobrevida, utilizou-se o método Kaplan-Meier e para as análises ajustadas, a regressão de Cox. Todas as análises foram ajustadas para medidas repetidas (um paciente com mais de uma hospitalização)¹³ e conduzidas no programa Stata – versão 14.0¹⁴. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado para indicar significância estatística.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, ocorreram 575 admissões por sintomas de isquemia miocárdica aguda nas últimas 72 horas associados a SST ao ECG. Dessas, 41 foram excluídas porque os pacientes apresentaram SST transitório enquanto quatro foram descartadas por se tratar de reinfarto. Não houve perdas durante o recrutamento.

Incidência de hospitalizações

A incidência anual de hospitalização por STEMI no Rio Grande foi de 108 casos por 100.000 habitantes com idade igual ou acima de 25 anos (Tabela 1). A maior taxa foi observada entre homens pertencentes à faixa etária 65-74 anos. A análise ajustada por sexo mostrou aumento da taxa de hospitalizações conforme aumento da faixa etária (p para tendência linear <0,001). Em comparação com os pacientes mais jovens, o risco de hospitalização foi de 8,9 vezes maior (IC95% 3,5 – 22,7) no grupo etário 35-44 anos, 28,8

(IC95% 11,8 – 70,6) no grupo etário 45-54 anos e 64,9 (IC 95% 26,9 – 156,9) naqueles com 55 anos ou mais.

As incidências anuais de hospitalizações em homens e mulheres foram 159 e 64 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. A incidência ajustada por idade foi 2,8 vezes maior em homens que em mulheres (IC95% 2,3 – 3,3; $p < 0,001$).

Dados das hospitalizações

Um total de 522 pacientes experimentaram 530 hospitalizações por STEMI – seis pacientes tiveram duas hospitalizações e um paciente teve três hospitalizações. A procura direta pelo hospital foi de 74% e o atendimento pelo Sistema Único de Saúde alcançou 85% das internações.

As características sociodemográficas e a história médica estão demonstradas na Tabela 2. A maioria dos pacientes tinha idade igual ou acima de 55 anos, era do sexo masculino e pertencia à classe econômica C. Quase 50% dos pacientes eram tabagistas, 59% tinham hipertensão arterial e 25% apresentavam diabetes mellitus.

As características da admissão são descritas na Tabela 3. Cerca de 65% dos pacientes chegaram dentro de três horas do início dos sintomas e 94% chegaram dentro de 12 horas. A maioria dos pacientes foi admitida em Killip I e aproximadamente 4%, em Killip IV. O infarto inferior (e ínfero-posterior) foi responsável por metade dos casos enquanto o anterior extenso representou 16%.

As informações sobre a abordagem terapêutica são apresentadas na Tabela 4. A terapia de reperfusão foi implementada em 80,9% dos pacientes. Quarenta e quatro pacientes (8,3%) não foram considerados elegíveis para terapia de reperfusão, em consequência, na sua maioria, da admissão com mais de 12 horas do início dos sintomas. Entre os pacientes elegíveis, a terapia de reperfusão foi realizada em 88,3% e a intervenção

coronariana percutânea primária (ICP primária) foi o método preferencial. Não foram submetidos à terapia de reperfusão 11,7% dos pacientes elegíveis em virtude, principalmente, de motivos desconhecidos. Quase todos os pacientes receberam dupla antiagregação plaquetária e nenhum deles recebeu inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Em relação à ICP primária, o uso do acesso radial foi de 69,3% e o sucesso angiográfico alcançou 94,7%.

Os desfechos clínicos hospitalares estão demonstrados na Tabela 5. Houve 3% de reinfarto durante a internação hospitalar, quase todos em decorrência de trombose de stent. O choque cardiogênico à admissão e na evolução hospitalar totalizou 9%. Ocorreram menos de 1% de complicações mecânicas, de sangramentos e de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Em relação ao tempo de internação hospitalar, observou-se uma mediana de sete dias (intervalo interquartil de 6 – 10).

A mortalidade hospitalar foi de 8,9%. As taxas de mortalidade conforme grupo etário, sexo e nível socioeconômico, assim como as análises brutas e ajustadas, estão apresentadas na Tabela 6. A mortalidade ajustada por sexo e nível econômico foi maior entre os mais velhos (p para tendência linear = 0,002) alcançando um risco relativo de 3,72 (IC 95%: 1,57 – 8,82) naqueles com 75 anos ou mais. Embora as estimativas ajustadas indiquem maior mortalidade entre as mulheres (risco relativo 1,21; IC95%: 0,69 – 2,14; $p=0,50$) e aqueles pertencentes aos mais baixos níveis econômicos (risco relativo 1,66; IC95%: 0,72 – 3,85; $p=0,24$), essas diferenças não foram estatisticamente significativas. A mortalidade em 30 dias foi de 9,1%.

Seguimento clínico

Informações de 13 entre os 475 pacientes considerados para o seguimento clínico não foram encontradas, o que representa uma perda de seguimento de 2,7%.

A incidência cumulativa de eventos cardiovasculares no final do primeiro ano de seguimento após alta hospitalar por STEMI foi de 6,1% (morte cardiovascular, 3,0%; infarto agudo do miocárdio, 2,4%; e acidente vascular cerebral, 0,7%). A incidência ajustada de eventos cardiovasculares foi maior entre os pacientes com idade igual ou acima de 60 anos (*hazard ratio* 2,35; IC 95%: 1,12 – 4,95; p=0,03) (Figura 1 – Painel A). A incidência de eventos cardiovasculares ajustada também foi maior entre as mulheres (*hazard ratio* 1,55; IC 95%: 0,77 – 3,13; p=0,22) e entre aqueles pacientes pertencentes aos mais baixos níveis econômicos (*hazard ratio* 1,31; IC 95%: 0,61 – 2,82; p=0,49). No entanto, essas diferenças não atingiram significância estatística (Figura 1- Painéis B e C). Todas essas estimativas foram ajustadas por idade, sexo, nível econômico e também pela presença de cardiopatia isquêmica prévia, que foi definida, neste estudo, como história de infarto do miocárdio e/ou de revascularização miocárdica (cirúrgica e/ou percutânea). A incidência cumulativa de revascularizações não planejadas (cirúrgicas ou percutâneas) no mesmo período de seguimento foi de 4,7%.

DISCUSSÃO

A taxa anual de hospitalização por STEMI foi de 108 casos por 100.000 habitantes; essa taxa foi maior entre os homens com mais de 65 anos. A mortalidade hospitalar e a incidência acumulativa de eventos cardiovasculares em um ano foram, respectivamente, 8,9% e 6,1%. Ambas as ocorrências foram maiores entre os mais velhos.

A taxa anual de hospitalização por STEMI observada neste estudo foi superior às encontradas em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, onde tem havido uma diminuição dessa incidência ao longo do tempo³, observaram-se taxas iguais a 77 casos por 100.000 habitantes em 2005⁴ e 50/100.000 em 2008^{3,15}. Na Europa, muitos países também apresentaram taxas de hospitalização por STEMI inferiores à encontrada nesse estudo⁹. Por

outro lado, um estudo conduzido em uma cidade da América Latina obteve uma taxa igual a 90 casos por 100.000 habitantes¹⁶, próxima à observada no presente estudo. A maior incidência de hospitalização por STEMI em países em desenvolvimento pode decorrer de pior controle dos fatores de risco² e menor acesso e aderência à medicação¹⁷. No que diz respeito à maior taxa de hospitalização observada entre os homens e os indivíduos mais velhos, resultados similares também foram encontrados em outros estudos^{18,19}.

A taxa de terapia de reperfusão foi próxima às encontradas em países desenvolvidos^{9,20} e superior às observadas em registros nacionais. Esses registros hospitalares que, na maioria, assistem pacientes do sistema público de saúde, mostraram taxas de reperfusão entre 40 e 56%²¹⁻²³. Porém, ainda há uma parcela considerável de pacientes não submetidos à reperfusão, um fato que decorreu principalmente de causas modificáveis. O atraso na busca de assistência médica, bem como o não reconhecimento do quadro clínico de STEMI, são fatores possíveis de melhoria por meio de educação.

No que se refere à mortalidade hospitalar por STEMI, observa-se que varia de acordo com o registro e o país: em registros brasileiros, a mortalidade variou entre 8 e 14%^{21,22,24,25} e em registros latino-americanos, entre 8 e 11%²⁶⁻³⁰. O mesmo cenário pode ser observado na Europa, onde registros conduzidos em vários países evidenciaram taxas oscilando entre 4 e 13%^{9,31}. Nos Estados Unidos, dois registros mostraram taxas iguais a 5,1%¹⁵ e 9,7%⁴. Diante desses registros, selecionados de forma não sistemática, a mortalidade por STEMI no presente estudo ficou abaixo dos limites superiores dessas variações. A taxa de reperfusão e o uso da intervenção coronária percutânea por via radial como método preferencial podem ter contribuído para esse resultado.

Porém, possíveis causas para as variações das taxas de mortalidade entre os estudos devem ser levadas em conta ao realizar esta análise. As variações das taxas de mortalidade observadas entre os registros podem decorrer do processo metodológico: a) a amostragem

de base populacional com registro consecutivo tem menor risco de viés de seleção; b) seleção apenas dos indivíduos que experimentam o primeiro episódio de infarto; c) intervalo de tempo do sintoma curto (≤ 12 horas) exclui pacientes com maior risco de morte; d) estudos conduzidos em hospitais com nível terciário de assistência ou em unidades de cuidados intensivos tendem a arrolar pacientes mais graves. Outras causas importantes dessas variações podem ocorrer devido à porcentagem de pacientes submetidos à terapia de reperfusão e ao método dessa terapia utilizado (fibrinolítico ou intervenção coronária percutânea).

A maior mortalidade hospitalar e a maior ocorrência de eventos cardiovasculares em um ano de seguimento observada entre os indivíduos mais velhos e do sexo feminino são conhecidas^{32,33}. A associação entre esses desfechos e os mais velhos também foi identificada neste estudo. Entretanto, a associação com o sexo feminino não foi estatisticamente significativa – uma justificativa para não detecção pode ser a falta de poder do estudo.

A associação entre nível socioeconômico e desfechos cardiovasculares também é conhecida^{34,35}. Indivíduos com pior condição socioeconômica (baixa escolaridade e baixa renda) tendem a apresentar maior morbimortalidade cardiovascular; essa associação pode ser observada em estudos locais³⁶⁻³⁹. Do mesmo modo, o presente estudo mostrou maior mortalidade hospitalar e maior incidência de eventos cardiovasculares em um ano entre aqueles pertencentes aos mais baixos níveis sócio econômicos, porém sem significância estatística. Mais uma vez, a falta de poder pode ter influenciado o resultado.

A principal força deste estudo foi a natureza populacional do registro, uma vez que ela permitiu estimar de modo não enviesado a incidência de hospitalização e a mortalidade hospitalar por STEMI, bem como a ocorrência de eventos cardiovasculares em um ano. O recrutamento consecutivo e sem perdas também contribuiu para diminuir a possibilidade de viés de seleção. Outro aspecto relevante que favoreceu as estimativas diretas foi o

recrutamento de pacientes com intervalo de tempo de até 72 horas, uma vez que indivíduos que se apresentam com maior tempo de dor apresentam maior risco de morte. Por fim, destaca-se a pequena taxa de perdas na avaliação do seguimento clínico no final do primeiro ano após a alta hospitalar.

Há de se considerar também que este estudo apresenta algumas limitações. Não houve avaliação do intervalo de tempo entre o diagnóstico do STEMI e a terapia de reperfusão; esse dado é importante na avaliação da qualidade do atendimento ao paciente com STEMI. Entretanto, dados desse mesmo hospital no período 2005-2007 evidenciou uma mediana de tempo porta-balão igual a 70 minutos (dados não publicados). Outra limitação foi o seguimento clínico obtido por meio de contato telefônico, fato que impediu uma avaliação objetiva dos eventos. No entanto, como o hospital deste estudo é o centro de referência, procurou-se em registros médicos os eventuais eventos cardiovasculares ocorridos.

Como destacado anteriormente, registros são de fundamental importância. Desse modo, futuros registros devem, com a finalidade de obter estimativas não enviesadas e de comparar com estudos de outros países, ter representatividade da população (seleção randomizada ou inclusão de todos os centros de saúde) e recrutamento consecutivo⁵. Além disso, recomenda-se selecionar pacientes com um maior tempo de intervalo do sintoma (pelo menos 48 horas).

CONCLUSÃO

Este registro demonstra uma abordagem terapêutica e uma mortalidade hospitalar semelhante às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações foi maior comparada com esses países.

QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Taxa anual de hospitalização por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST em adultos na cidade de Rio Grande/RS (2011 – 2014).

Idade (anos)	Homens			Mulheres			Total	
	População	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)	População	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)	Número de Casos	Taxa (100.000 hab/ano)
25 – 34	15.609	2	3	16.068	3	5	5	4
35 – 44	12.550	24	48	13.238	12	23	36	35
45 – 54	12.485	84	169	14.087	34	60	118	111
55 – 64	9.486	142	377	10.633	53	125	195	243
65 – 74	4.601	79	433	6.083	27	111	106	249
≥ 75	2.619	33	317	5.158	37	180	70	226
Total	57.350	364	159	65.267	166	64	530	108

Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n=530).

Características sociodemográficas	
Idade (anos), média (desvio padrão)	60,4 (11,6)
Idade (anos), n (%)	
25 – 44	41 (7,7)
45 – 54	118 (22,3)
55 – 64	195 (36,8)
65 – 74	106 (20,0)
≥ 75	70 (13,2)
Sexo Masculino, n (%)	364 (68,7)
Nível econômico (ABEP), n (%)	
Classe A e B (mais altos níveis)	179 (33,8)
Classe C	268 (50,6)
Classe D e E (mais baixos níveis)	83 (15,6)
História Médica	
Sobrepeso, n (%) (n=474)	207 (43,7)
Obesidade, n (%) (n=474)	112 (23,6)
Tabagismo, n (%)	235 (44,3)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%) (n=500)	295 (59,0)
Diabetes, n (%) (n=470)	121 (25,7)
Dislipidemia, n (%) (n=456)	203 (44,5)
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	103 (19,9)
Revascularização coronariana prévia (cirúrgica e/ou percutânea), n (%)	67 (12,6)

ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.

Tabela 3 – Características da admissão hospitalar dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n=530).

Intervalo do sintoma (horas), n (%)	
0 – 3	342 (64,6)
> 3 – 6	79 (14,9)
> 6 – 12	76 (14,3)
> 12 – 24	17 (3,2)
> 24 – 72	16 (3,0)
Frequência cardíaca > 100 bpm, n (%) (n=524)	72 (13,7)
PAS \geq 180 mmHg e/ou PAD \geq 110 mmHg, n (%) (n=516)	114 (26,2)
Classificação de Killip à admissão, n (%) (n=527)	
Killip I	463 (87,8)
Killip II	31 (5,9)
Killip III	10 (1,9)
Killip IV	23 (4,4)
Localização do Infarto (ECG), n (%)	
Septal, antero-apical e lateral	140 (26,4)
Anterior extenso	85 (16,0)
Inferior e infero-posterior	271 (51,2)
Posterior	32 (6,0)
Bloqueio de ramo esquerdo novo	2 (0,4)
Bloqueio AV total, n (%)	21 (4,0)
Creatinina (mg/dl) à admissão, mediana (intervalo interquartil) (n=516)	0,97 (0,80 – 1,20)

Tabela 4 – Abordagem terapêutica dos indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n=530).

Não elegíveis para terapia de reperfusão, n (%)	44 (8,3)
Intervalo do sintoma > 12 horas, n (%)	42 (95,5)
Óbito antes da estratégia, n (%)	2 (0,5)
Elegíveis submetidos a terapia de reperfusão, n (%)	429 (88,3)
ICP primária	356 (83,0)
ICP primária intencionada mas não realizada*	28 (6,5)
Fibrinolítico	45 (10,5)
Elegíveis não submetidos a terapia de reperfusão, n (%)	57 (11,7)
Motivo desconhecido	50 (88,0)
Reação alérgica ao trombolítico	6 (10,3)
Sangramento ativo	1 (1,7)
Acesso transradial na ICP primária, n (%)	266 (69,3)
Sucesso angiográfico na ICP primária, n (%)	337 (94,7)
Medicação nas primeiras 48 horas, n (%)	
AAS	523 (98,7)
Clopidogrel	523 (98,7)
Heparina não-fractionada ou heparina de baixo peso	439 (82,8)
Estatina	487 (91,9)
B-bloqueador	411 (77,6)
IECA ou ARA	379 (71,5)

ICP, intervenção coronariana percutânea; IECA, inibidores da enzima conversora; ARA, antagonistas dos receptores da angiotensina.

* Todos pacientes apresentavam fluxo coronariano TIMI 3. Motivos da não realização: opção por cirurgia de revascularização eletiva, opção por ICP eletiva, estenose da lesão alvo < 50%, vaso alvo fino e óbito.

Tabela 5 – Desfecho clínicos hospitalares em indivíduos hospitalizados por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento de ST (n=530).

Morte, n (%)	47 (8,9)
Morte cardíaca	38 (7,2)
Morte não-cardíaca (sepsis)	9 (1,7)
Reinfarto, n (%)	16 (3,0)
Trombose de stent, n (%)	15 (2,8)
Trombose pós uso isolado de extrator de trombo, n (%)	1 (0,2)
Choque cardiogênico (à admissão ou na evolução hospitalar)	48 (9,1)
Fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (na evolução hospitalar)	13 (2,5)
Ruptura de músculo papilar mitral, n (%)	1 (0,2)
Ruptura de septo interventricular, n (%)	1 (0,2)
Ruptura de parede livre, n (%)	1 (0,2)
Sangramento, n (%)	5 (0,9)
BARC Tipo 2	2 (0,4)
BARC Tipo 3a	3 (0,6)
Acidente vascular cerebral isquêmico, n (%)	5 (0,9)

Tabela 6 – Análise bruta e ajustada da mortalidade hospitalar de acordo com idade, sexo e nível econômico.

	Mortalidade	Análise Bruta		Análise Ajustada	
		RR (IC95%)	Valor P	RR (IC95%)	Valor P
Idade, anos					
25 – 54	5,0%	1,0	< 0,001*	1,0	0,002*
55 – 64	6,7%	1,33 (0,56 – 3,12)		1,35 (0,58 – 3,16)	
65 – 74	10,4%	2,06 (0,86 – 4,97)		2,01 (0,83 – 4,90)	
≥ 75	21,4%	4,26 (1,89 – 9,60)		3,72 (1,57 – 8,82)	
Sexo					
Masculino	7,7%	1,0	0,16†	1,0	0,50†
Feminino	11,5%	1,49 (0,85 – 2,59)		1,21 (0,69 – 2,14)	
Nível econômico					
Classe A e B	6,2%	1,0	0,03*	1,0	0,24*
Classe C	9,0%	1,46 (0,73 – 2,90)		1,34 (0,68 – 2,64)	
Classe D e E	14,5%	2,35 (1,08 – 5,11)		1,66 (0,72 – 3,85)	

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

* Teste de Wald para tendência linear.

† Teste de Wald para heterogeneidade.

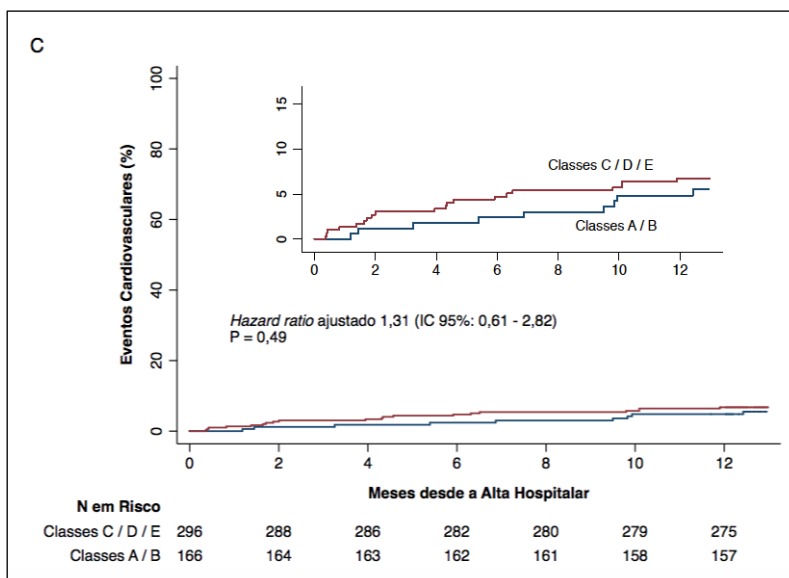
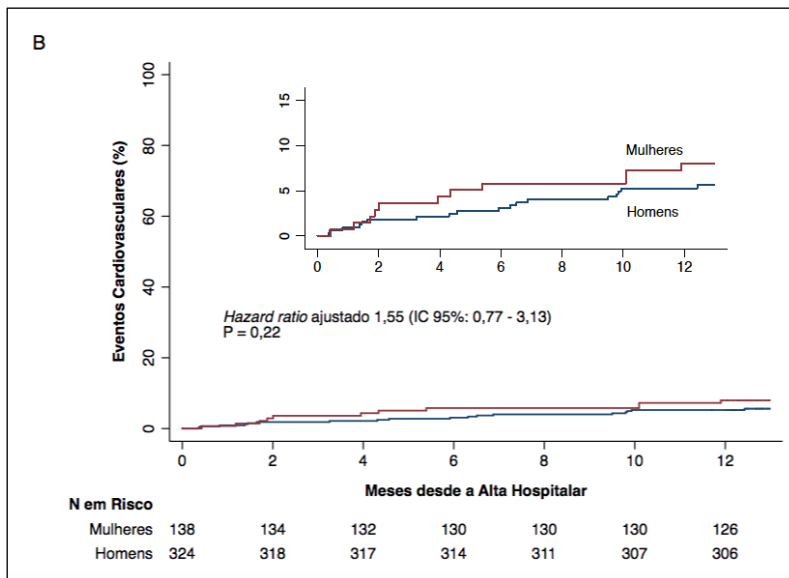
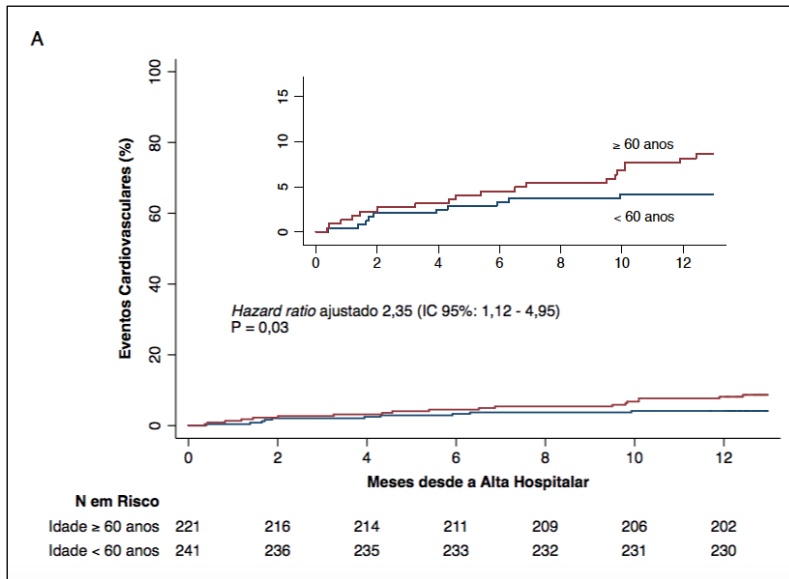


Figura 1 – Incidência acumulativa de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto, acidente vascular cerebral) em 1 ano de seguimento após alta hospitalar por STEMI de acordo com idade (Painel A), sexo (Painel B) e nível econômico (Painel C).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. (Accessed January, 2017, at www.who.int.)
2. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation* 2016;133(4):422-33.
3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362(23):2155-65.
4. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40-7.
5. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J* 2010;31(5):525-9.
6. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.
7. Bhatt DL, Drozda JP, Jr., Shahian DM, et al. ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2230-45.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
9. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943-57.
10. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo; 2010.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.
12. Microsoft Access: Release 12.0. Microsoft Corporation; 2007. In.

13. Kirkwood BR, Sterne JAC. Analysis of clustered data. In: Kirkwood BR, Sterne JAC, eds. *Essential Medical Statistics*. UK: Blackwell Science; 2003.
14. StataCorp Stata Statistical Software: Release 14.0. Lakeway Drive, College Station TX: Stata Corporation; 2015. In.
15. Reynolds K, Go AS, Leong TK, et al. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med* 2017;130(3):317-27.
16. Caccavo A, Álvarez A, Bello FH, et al. Incidencia poblacional del infarto con elevación del ST o bloqueo de rama izquierda a lo largo de 11 años en una comunidad de la provincia de Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(3):185-8.
17. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231-43.
18. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation* 2010;121(7):863-9.
19. Fang J, Alderman MH, Keenan NL, Ayala C. Acute myocardial infarction hospitalization in the United States, 1979 to 2005. *Am J Med* 2010;123(3):259-66.
20. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(4):254-63.
21. Filgueiras Filho NM, Feitosa Filho GS, Solla DJF, et al. Implementation of a Regional Network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Care and 30-Day Mortality in a Low- to Middle-Income City in Brazil: Findings From Salvador's STEMI Registry (RESISST). *J Am Heart Assoc* 2018;7(14).
22. Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, et al. Factors associated with compliance to AHA/ACC performance measures in a myocardial infarction system of care in Brazil. *Int J Qual Health Care* 2017;29(4):499-506.
23. Jose AS, Barreto FH, Oliveira LCS, et al. Health Insurance Related Disparities in Reperfusion and Mortality for Patients with St Segment Elevation Myocardial Infarction in Sergipe, Brazil. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(11):1267.

24. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2(3):215-24.
25. Quadros ASd, Schmidt MM, Gazeta CdA, et al. Infarto Agudo do Miocárdio na Prática Clínica Diária. *Int j cardiovasc sci (Impr)* 2016;29(4):f:253-1:61.
26. Nazzal C, Corbalan R, Frenz P, Sepulveda P, Prieto J. Differences in treatment and in-hospital mortality of acute myocardial infarction patients in public and private hospitals in Chile before and after healthcare guarantees. *Eur Heart J* 2013;34:1026.
27. García Aurelio MJ, Cohen Arazi H, Higa C, et al. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST: Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82(4):275-84.
28. Gagliardi JA, Charask A, Perna E, et al. National survey of ST-segment elevation acute myocardial infarction in Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Revista Argentina de Cardiologia* 2016;84(6):524-33.
29. Martinez-Sanchez C, Borrayo G, Carrillo J, et al. Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: The Third National Registry of Acute Coronary Syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex* 2016;86(3):221-32.
30. Chacon-Diaz M, Vega A, Araoz O, et al. [Epidemiological characteristics of ST-segment elevation myocardial infarction in Peru: Results of the PERuvian Registry of ST-segment Elevation Myocardial Infarction (PERSTEMI)]. *Arch Cardiol Mex* 2018;88(5):403-12.
31. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27(19):2285-93.
32. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol* 2015;115(3):303-6.
33. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):53.

34. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1973-98.
35. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2017;121(2):162-80.
36. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Premature mortality due to cardiovascular disease and social inequalities in Porto Alegre: from evidence to action. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(6):370-9.
37. Alves L, Cesar JA, Horta BL. Prevalence of angina pectoris in Pelotas, south of Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(2):179-85.
38. Ferreira GM, Correia LC, Reis H, et al. Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(2):97-104.
39. Nazzari C, Corbalán R, Díaz C, Sepúlveda P, Schacht E. Efecto del nivel educacional en la supervivencia posterior a un infarto agudo de miocardio: Registro Chileno de Infarto de Miocardio, GEMI 2009-2012. *Rev méd Chile* 2015;143(7):825-33.

ARTIGO 2

Hospital mortality due to myocardial infarction in Latin America and the Caribbean: contemporary systematic review and meta-analysis

Authors:

Leonardo Alves ^{a,b}, Victor Ribeiro ^b, Patrícia Ziegelmann ^a, Carisi Polanczyk ^{a,c}

^a Postgraduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^b School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, Brazil

^c National Institute for Health Technology Assessment, CNPq, Brazil

Corresponding author:

E-mail address: leoalvesrg@gmail.com

Potential conflicts: none

Keywords: myocardial infarction, mortality, Latin America, Caribbean region, epidemiology, systematic review, meta-analysis.

ABSTRACT

Background: Most cardiovascular deaths occur in low- and middle-income countries and myocardial infarction is one of the main life-threatening conditions. Mortality data are relevant to better understand its contemporary epidemiology in a low- and middle-income region.

Objective: We assessed all cause in-hospital mortality in patients admitted for myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) in Latin America and the Caribbean from 2000 onward.

Methods: We systematically searched in bibliography electronic database for cohort studies which reported in-hospital mortality due to STEMI and NSTEMI. The overall risk of bias in these studies was assessed by the Quality in Prognosis Studies tool. Mortality rates were pooled by the random effect model while heterogeneity was explored by subgroup analysis and meta-regression.

Results: We identified 38 studies (29 STEMI, 3 NSTEMI and 6 both). Pooled STEMI in-hospital mortality was 9.9% (95% CI: 9.1 – 10.7) and heterogeneity was not trivial. The main reason for this heterogeneity was the percentage of reperfusion therapy; the higher these percentage, the lower in-hospital mortality (coefficient -0.010, 95% CI: -0.006 to -0.014, $p < 0.001$). Regarding percentages of reperfusion therapy of 40%, 60% and 80%, mortality is estimated at 13.8% (95% CI: 12.3 – 15.5), 11.3% (95% CI: 10.5 – 12.1) and 9.3% (95% CI: 8.4 – 10.2), respectively. Pooled NSTEMI in-hospital mortality was 6.3% (95% CI: 5.4 – 7.4) and heterogeneity was null.

Conclusions: Pooled STEMI in-hospital mortality in low- and middle-income countries was high in comparison with rates reported in high-income countries. To improve these estimates, higher use of reperfusion therapy must be pursued. Pooled NSTEMI in-hospital

mortality was similar to the ones found in high-income countries; however, it was based on few studies and most of them were carried out in two countries.

1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality among adults worldwide. Over three quarters of CVD deaths occur in low- and middle-income countries [1]. As a result, in Latin American and the Caribbean, a region where these countries prevail [2], CVD represent a significant burden on their economies [3]. In the Sustainable Health Agenda for the Americas 2018-2030, the Pan American Health Organization (PAHO) declared that decrease in the CVD burden is one of its goals since these disorders are the main noncommunicable diseases [4].

Ischemic heart disease is responsible for most deaths caused by CVD as well as for premature death and disability [5]. One of its main clinical manifestations is myocardial infarction, a common life-threatening emergency, which is classified into ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). Both have different prognosis and therapy [6].

Management of myocardial infarction has improved in last decades. In STEMI, fibrinolytic agents and aspirin, along with percutaneous coronary intervention and more powerful new antiplatelet agents, have decreased hospital mortality rates to 5-6%. Likewise, in NSTEMI, early revascularization associated with anticoagulation and new antiplatelet agents has also improved the outcomes [7, 8].

In order to evaluate contemporary management of myocardial infarction in low- and middle-income countries, we carried out a systematic review to assess all cause in-hospital mortality in patients admitted for STEMI and NSTEMI in Latin America and the Caribbean from 2000 onward. Systematic review is an important method that can measure the disease burden and evaluate its geographical distribution and management. Moreover, its findings can serve as sources of data for policy makers, researchers and clinicians.

2. Methods

This systematic review was performed in agreement with the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) checklist [9]. The protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO), number CRD42019109184.

2.1. Terminology

In this systematic review, the Latin America and the Caribbean region is defined as the geographic area which is composed of all countries in the American continent, except the USA, Canada and the Bermuda Islands [10]. The region has a population of 645 million; 82% live in urban areas. Brazil and Mexico are the most populous countries since they account for more than a half of the total population. Argentina, Colombia, Peru, Venezuela and Chile constitute about one third of the total population. The Caribbean region covers less than 10% of the population and approximately 70% of this total concentrates in Cuba, Haiti and Dominican Republic [10]. The list of all countries may be accessed in the supplementary material.

2.2. Selection criteria

This systematic review included studies that meet the following inclusion criteria: (1) studies which included male and female adults who are 18 years old and older; (2) studies carried out in countries in Latin America and the Caribbean; (3) studies which collected data from patients admitted from 2000 onward; (4) prospective or retrospective cohort studies; and (5) studies which reported in-hospital mortality due to STEMI and/or NSTEMI.

The exclusion criteria consisted of studies (1) whose samples are a specific group of the target population (such as older adults, women, diabetics); (2) whose samples are a specific group of the condition of interest (such as patients who underwent a specific reperfusion therapy, who were in cardiogenic shock, who did not undergo reperfusion therapy); and (3) studies based on administrative data. In case studies presented before-after cohorts in which implementation of management protocol was evaluated, we selected the second period in order to have the most contemporaneous data. For repetitive cohorts, we considered the ones which reported the original and the most recent data. We were careful to avoid double counting patients included in different cohorts conducted in the same place simultaneously.

2.3. Search strategy

In order to identify relevant studies, a systematic search was carried out in the following bibliography electronic database: MEDLINE, Embase, Web of Science, Latin America and Caribbean Health Science Literature (LILACS), National Center of Cuba Medical Information (CUMED), Caribbean Health Sciences Literature (MEDCARIB) and Institutional Repository for Information Sharing/Pan America Health Organization (IRIS/PAHO). The search strategy joined terms related to “myocardial infarction” and “Latin America and the Caribbean” and was restricted to studies published from 2000 onward (supplementary material). A manual search was conducted in the references of selected studies in order to identify other potentially eligible ones.

All reports identified in the different sources were gathered in the same file while duplicates were excluded. All management was accomplished by the EndNote software.

2.4. Study selection and data extraction

The first step of the study selection comprised the screening of reports, in agreement with eligibility criteria, through reading titles and abstracts. The second one involved the confirmation of eligibility through reading the whole texts of previously selected studies. During this step, reasons for exclusion were registered and, if there was any doubt, the authors were contacted. Two independent reviewers (L.A. and V.R.) selected the studies. When they did not agree, the disagreement was solved by consensus.

We extracted study characteristics (first author, year of publication, country, period of time, sample size, type of cohort, local of recruitment, number of health centers, funding health system); patient characteristics (demographic characteristics and risk factors – hypertension, diabetes, smoking and dyslipidemia); information related to STEMI studies (III/IV Killip classes, ischemic time and reperfusion therapy percentage and type) and to NSTEMI studies (biomarker of myocardial injury, risk score, antithrombotic therapy and myocardial revascularization); and in-hospital mortality. This process was conducted by two reviewers independently.

2.5. Risk of bias assessment

The overall risk of bias in included studies was assessed by the Quality in Prognosis Studies (QUIPS) tool which consists of six domains [11]. In this review, we used three of them that address representativeness of the study sample, the loss to follow-up, and the outcome measurement. In order to rate representativeness, we considered high risk studies which were conducted in single ICU-based centers and/or did not follow consecutive recruitment (or not reported); low risk studies which were population-based samples; and moderate risk studies which did not meet the previous criteria. We rated loss to follow-up as follows: < 10% loss of patients as low risk studies; 10 – 20% as moderate risk studies; and > 20% as high risk studies.

Studies that had at least one domain rated as high risk were classified into overall high risk of bias, while the ones that had all domains rated as low risk were classified into overall low risk of bias. Studies that did not meet the previous criteria were classified into overall moderate risk of bias. Two independent researchers conducted this evaluation and disagreement was solved by consensus.

2.6. *Data analysis*

We performed meta-analysis for both STEMI and NSTEMI in-hospital mortality. Mortality was exhibited as proportion (number of deaths divided by the total number of patients at risk in the period under evaluation), while pooled estimates were calculated by using logit transformation and the random effect model. We chose this model due to heterogeneity which is expected in observational studies like ours. We used the DerSimonian and Laird method to estimate the between-study variability.

Heterogeneity across studies was evaluated by I^2 statistics [12] and prediction interval (95% confidence). This interval evaluates the amount of heterogeneity, that is, the clinical relevance of heterogeneity [13, 14]. To identify potential sources of heterogeneity, we conducted subgroup analysis and meta-regression. We also conducted sensitivity analysis to explore heterogeneity, besides evaluating robustness of result.

The small-study effect which has publication bias as one of the causes [15], was evaluated by funnel plot that was constructed with the logit transformation of mortality against the sample size. The use of sample size is more accurate to evaluate proportion studies than the use of a measure of precision [16]. This effect, which is observed by asymmetry on funnel plot, was evaluated analytically by the Peters test that is also based on sample size [17]. R software meta package was used to perform all analyses [18, 19]. To show statistical significance, p value was considered below 0.05.

3. Results

3.1. Search results

Our search strategy identified 9,244 reports (1st September 2018; updated on 15th April 2020). After the exclusion of duplicates, we screened 7,597 reports through title and abstract analysis of which 381 full texts were assessed for eligibility. We included one study carried out by our research group that had not been published up to the date of the search updating and five reports found by screening the reference list of each full text included in the review. We could not get access to 14 full text reports despite exhaustive search. This process resulted in 38 studies: 29, 3 and 6 evaluated STEMI, NSTEMI and both, respectively. The flow diagram of this process is shown in Supplementary Figure 1.

3.2. Study characteristics

A total of 28,878 individuals were included in 35 STEMI studies, while 2,377 individuals were included in 9 NSTEMI ones. STEMI studies were conducted in Brazil (15), Cuba (6), Argentina (5), Mexico (3), Colombia (2), Chile (1), Paraguay (1), Peru (1) and Puerto Rico (1), while NSTEMI ones were conducted in Brazil (6), Argentina (2) and Colombia (1). Multicenter prospective cohort was observed in most studies and emergency rooms were the most frequent locals of recruitment. STEMI and NSTEMI studies periods showed medians of 18 months (IQR: 12 – 37) and 10 months (IQR: 12 – 37), respectively. Characteristics of the selected studies are shown in Table 1 (STEMI) and Table 2 (NSTEMI).

In STEMI studies, mean age was around 62 years old and most individuals were males. Regarding patient selection, some studies used a specific period of ischemic time

due to patient delay as an inclusion criterion (up to 12, 24, 36, 48 and 72 hours). Patient delay time was reported in less than 50% of the studies while system delay time was reported in very few studies. The percentage of reperfusion therapy varied considerably across studies, from 21% to 99%; around 60% of them showed percentages below 70%. In the first decade, the predominant reperfusion therapy was fibrinolysis (streptokinase), while primary PCI was more frequent in the second decade; however, when the former was the option, a fibrin-specific agent was chosen. The main cause of no reperfusion therapy was the fact that patients looked for assistance 12 hours after symptom onset. System delay time and under-diagnosis were also mentioned. STEMI mortality varied substantially, from 4.9% to 17.5%.

In NSTEMI studies, mean age was around 60 years old and most individuals were males. No study presented any risk scores or reported exclusive use of troponin as biomarker of myocardial injury. Five studies reported information about dual antiplatelet and anticoagulation therapy and only two reported data on early coronary revascularization. NSTEMI mortality ranged from 4.9% to 8.6%, except one study whose rate was 16.5% (outlier study).

3.3. *Risk of bias*

Distribution of overall risk of bias in STEMI studies was 14%, 49% and 37% for low, moderate and high risk, respectively, while it was 22%, 56% and 22% in NSTEMI studies, respectively (Supplementary Table 1). The selection bias (representativeness domain) was the primary concern while outcome measurement and loss to follow-up did not represent any risk.

3.4. *STEMI outcomes*

Pooled STEMI in-hospital mortality was 9.9% (95% CI: 9.1 – 10.7) (Figure 1). Heterogeneity across studies was not trivial, since the prediction interval was wide (6.6 – 14.5). Percentage of variance not explained by sampling error (I^2 statistics) was 74%. Meta-regression found that the higher the percentage of reperfusion therapy in the studies, the lower in-hospital mortality (coefficient -0.010, 95% CI: -0.006 to -0.014, $p < 0.001$; residual $I^2 = 56\%$) (Supplementary Figure 2). Regarding percentages of reperfusion therapy of 40%, 60% and 80%, mortality is estimated at 13.8% (95% CI: 12.3 – 15.5), 11.3% (95% CI: 10.5 – 12.1) and 9.3% (95% CI: 8.4 – 10.2), respectively. Subgroup analysis identified that in-hospital mortality differs among the countries where studies were conducted ($p = 0.02$); the lowest one was in Chile, while the highest one was in Colombia (Figure 2). However, the analysis did not have power to evaluate the countries individually (multiple comparisons). Subgroup analysis also identified lower in-hospital mortality in the second decade (2010 to 2020) than in the first one (2000 to 2009) of this review (9.1%, 95% CI: 8.3 – 10.0 vs 10.7%, 95% CI: 9.6 – 12.1; $p = 0.03$).

In multivariable meta-regression, the previously mentioned characteristics kept significantly associated with in-hospital mortality (reperfusion therapy, $p < 0.001$; country study, $p = 0.048$; decade of the study, $p = 0.043$). Heterogeneity decreased and was partially explained by these characteristics (residual $I^2 = 35\%$).

Sensitivity analyses excluding retrospective cohort studies, studies with small samples (below 100 patients), studies which used patient delay ischemic time < 12 h as inclusion criterion and high bias studies did not affect overall results much (Supplementary Table 2). None of the studies individually impacted results.

3.5. *NSTEMI outcomes*

Pooled NSTEMI in-hospital mortality was 7.2% (95% CI: 5.5 – 9.3) (Figure 3). Heterogeneity across studies was substantial, since the prediction interval was very wide (3.2 – 15.2). Percentage of variance not explained by sampling error (I^2 statistics) was 63%. In sensitivity analysis (Supplementary Table 3), heterogeneity was totally explained ($I^2=0\%$) by exclusion of the outlier study (which is also a high bias one). As a result, the pooled estimate decreased to 6.3% (95% CI: 5.4 – 7.4) and the prediction interval narrowed to 5.1 – 7.7. The exclusion of one high bias study and of three studies with small samples (below 100 patients) did not affect results. None of the studies individually impacted results, except the outlier study as previously mentioned.

3.6. *Small studies effects*

Visual inspection of funnel plot did not suggest small studies effects in STEMI mortality since asymmetry was not observed (Supplementary Figure 3), but it was not supported by the Peters test ($p = 0.04$). However, after the imputation of two hypothetical studies by the trim-and-fill method (sensitivity analysis), pooled mortality did not change much (9.7%; 95% CI: 8.9 – 10.5). Regarding NSTEMI studies, we did not have enough studies to assess this effect.

4. Discussion

In this systematic review, we investigated all-cause in-hospital mortality due to myocardial infarction (STEMI and NSTEMI) in Latin America and the Caribbean over the two last decades. Pooled in-hospital mortality was 9.9% and 6.3% (after exclusion of the one outlier and high bias study) for STEMI and NSTEMI, respectively. To the best of our knowledge, it is the first systematic review that evaluated mortality due to myocardial infarction in this region.

In-hospital mortality rate for STEMI varied among studies. The main source of this heterogeneity was the reperfusion therapy whose association with mortality has been well-established. The same fact is observed in Europe, where registries carried out by several countries showed mortality rates that ranged from 4% to 13% while reperfusion therapy also varied much [20]. Therefore, low use of this therapy, which was observed in many studies in our review, is a concern in terms of quality of medical care. The main reason for this situation was patient delay in seeking medical care, besides system delay and under-diagnosis. These reasons can be solved with implementation of management protocols and educational measures about chest pain in the population. Favorable results of these strategies may have already been described in studies conducted in Latin American countries [21-23].

Pooled in-hospital mortality rate for STEMI is higher than the ones found in registries in high-income countries, such as 5.1% and 7% [24, 25] in the United States and 6.8% in Canada [26]. This difference may be due to low perfusion therapy percentages. In addition, this fact is also supported by the study that evaluated outcomes in STEMI patients in clinical trials which found negative association between mortality and gross national incomes [27]. This association was independent of other predictors, such as severity of cases, ischemic time and perfusion management.

Another source of heterogeneity among STEMI studies that we found was related to the country where the study was carried out. Although the Latin America and the Caribbean region is composed of low- and middle-income countries, there are differences in gross national incomes and health systems among them [27]. Finally, the time period in which studies were carried out was also a source of heterogeneity. In the first decade of this review, we observed higher mortality than in the second one; it may be due to predominant use of fibrinolysis with non-fibrin-specific agents and less anti-thrombotic

therapy. It should be highlighted that results of both sources of heterogeneity were very close to the arbitrary limit of statistical significance.

Two large STEMI registries conducted in Latin America (Mexico and Brazil) should also be highlighted. They reported cardiovascular mortality (hospital and 30-day ones, respectively), rather than in-hospital mortality, as our review [23, 28]. In the Mexican registry, 71% of patients received reperfusion therapy and cardiovascular mortality was 9.4% (after implementation of management protocol). This rate is also higher than ones found in registries in high-income countries. In the Brazilian registry, reperfusion therapy was used in 88% of patients and 30-day cardiovascular mortality was 3.4%. This rate was lower than the ones observed in high-income countries although it considered only cardiovascular deaths. Reasons for this fact may include the participation of referral cardiac care centers, besides sampling and recruitment methods under use.

There are limitations to be considered. Some studies used different limits of ischemic times due to patient delay as an inclusion criterion (others did not mention whether they used it). As ischemic time is associated with mortality, they could select patients with different prognosis. Likewise, the lack of data on ischemic time (patient delay and system delay) among studies did not allow to evaluate it as source of heterogeneity since mortality is not only associated with performing reperfusion therapy, but also with the time period in which it is performed. Other potential sources of heterogeneity, such as mean age and proportion of females were not also evaluated due to lack of information. Finally, although this systematic review of STEMI studies has included only nine countries, they account for almost 80% of the population in the region.

In-hospital mortality for NSTEMI across studies, after excluding the one outlier and high bias study, did not vary in this systematic review. Pooled estimate was similar to the mortality rates of large registries, such as 5% in the GRACE study and 7.6% in the

Kaiser registry [25, 29]. However, there are caveats to be considered in these analyses. Shortage of studies which report NSTEMI hospital mortality individually is due to the fact that most of their results are joined with unstable angina as non-ST-elevation acute coronary syndrome. Another one is the fact that studies were carried out mainly in two countries (Brazil and Argentina), which can harm generalization of the estimate in the region. The studies did not report any risk score; therefore, we could not evaluate severity level of the population under study in order to make comparisons.

Finally, the overall risk of bias was classified as high and moderate risk due to selection bias. Therefore, attention must be paid to sampling methods in order to avoid biased estimate. In addition, the classification of representativeness domain defined by ours was arbitrary, which was a limitation. As a result, these facts should be taken into account when in-hospital mortality estimates are considered.

5. Conclusion

Pooled STEMI in-hospital mortality in low- middle-income countries was high in comparison with rates found in high-income countries. To improve these estimates, it is fundamental to increase percentage of reperfusion therapy, which can be reached by focusing on organization of the health care system and on the population's education. Pooled NSTEMI in-hospital mortality was similar to the ones found in high-income countries; however, it was based on few studies and most of them were carried out in two countries. Therefore, regarding NSTEMI data, more registries from different countries must be addressed to obtain a more accurate estimate. Finally, researchers must focus on quality of both sampling and recruitment methods in order to avoid bias risk and, consequently, improve estimates.

Table 1
Characteristics of STEMI studies included in the systematic review.

First author, publication year	Country	Study period	Sample size	Cohort	Local of recruitment (n)	Health system	Age, mean (SD), years	Males, %	Risk factors	III/IV Killip classes	Ischemic time due to patient delay	Reperfusion therapy, %	Predominant reperfusion therapy	Deaths, n (%)
Cano, 2004 [30]	Colombia	Jun 2000 to Jun 2003	234	NR	ICU (1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	53	Fibrinolysis (STK)	35 (15%)
Gálvez, 2002 [31]	Cuba	May 2001 to Apr 2002	105	Prospective, consecutive	ICU (1)	Public	NR	NR	NR	NR	NR	73	Fibrinolysis (STK)	14 (13.3%)
Nazzari, 2008 [22]	Chile	Jul 2005 to Dec 2006	924	Prospective, consecutive	ER (10)	Public	62 (12)	75	HTN 58%, DM 26%, DLP 28%	III-IV: 8%	Median, 240 min	68	Fibrinolysis (STK)	80 (8.6%)
García-Castillo, 2005 [32]	Mexico	Dec 2002 to Nov 2003	4,555	Prospective, consecutive	ER (60)	Public/Private	62 (12)	77	HTN 50%, DM 43%, SM 66%, DLP 26%	III-IV: 9%	NR	52	Fibrinolysis (STK)	455 (10%)
Poutriel, 2009 [33]	Cuba	Jan 2002 to Dec 2006	338	NR	ER (1)	Public	NR	NR	HTN 71%, DM 17%, SM 48%	NR	NR	21	Fibrinolysis	47 (13.9%)
Medina, 2013 [34]	Cuba	Aug 2003 to Dec 2012	1,729	Retrospective, consecutive	ICU (1)	Public	NR	NR	NR	NR	NR	50	Fibrinolysis	219 (12.7%)
Piegas, 2013 ^a [35]	Brazil	2003 to 2008	950	Prospective, consecutive	ER (23)	Public/Private	NR	NR	NR	NR	NR	88	PCI	77 (8.1%)
Sánchez, 2006 [36]	Puerto Rico	Jan 2003 to Dec 2003	184	Retrospective, consecutive	ER (1)	NR	62 (12)	76	HTN 64%, DM 40%, SM 33%, DLP 35%	NR	23% within 12 h	23	Fibrinolysis (STK)	23 (12.5%)
Santos, 2006 [37]	Brazil	Jan 2003 to Dec 2003	78	Prospective, consecutive	ER (1)	Public	NR	NR	NR	NR	NR	At least 65	PCI	5 (6.4%)
Pereira, 2009 [38]	Brazil	Jan 2004 to Dec 2005	103	Retrospective	ER (1)	NR	60 (12)	66	HTN 61%, DM 44%	NR	50% within 4 h	58	Fibrinolysis (STK)	18 (17.5%)
Reis, 2007 [39]	Brazil	Jul 2004 to Jun 2005	148	Prospective, consecutive	ER (7)	Public/Private	NR	NR	NR	NR	NR	41	Fibrinolysis	22 (14.9%)
Soares, 2009 [40]	Brazil	Aug 2004 to Dec 2006	158	Prospective, consecutive	ER (10)	Public/Private	61	66	HTN 60%, DM 24%, SM 23%, DLP 35%	NR	92% within 12 h	58	Fibrinolysis (STK)/ PCI	15 (9.5%)
Takada, 2012 ^b [41]	Brazil	Jan 2004 to Jun 2007	268	Prospective, consecutive	ER (1)	Public	59 (13)	72	HTN 69%, DM 26%, SM 34%, DLP 32%	NR	NR	85	PCI	16 (6.0%)
Blanco, 2007 [42]	Argentina	2005 (2 months)	385	Prospective, consecutive	ICU (74)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	66	Fibrinolysis (STK)/ PCI	54 (14%)
Silveira, 2016 [43]	Brazil	Jan 2005 to Dec 2007	938	Retrospective, consecutive	ICU (2)	Public/Private	60 (13)	66	HTN 66%, DM 24%, SM 52%, DLP 36%	NR	NR	76	PCI	81 (8.6%)
Teniente-Valente, 2009 [44]	Mexico	Jan 2005 to Jun 2006	144	Retrospective	ICU (1)	Public	61 (12)	72	HTN 53%, DM 38%, SM 65%, DLP 46%	III-IV: 13%	NR	65	Fibrinolysis (TPA)	7 (4.9%)
Correia, 2014 [45]	Brazil	Aug 2007 to (?)	152	Prospective, consecutive	ICU (1)	NR	63 (13)	72	HTN 71%, DM 32%	III-IV: 12.5%	Median, 171 min	78	PCI	16 (10.5%)
Klinger, 2015 [46]	Colombia	Jan 2008 to Jul 2011	106	Retrospective	ER (1)	NR	Median, 61	75	HTN 58%, DM 22%, SM 57%, DLP 76%	NR	NR	62	Fibrinolysis	16 (15.1%)
Berenstein, 2014 [47]	Argentina	Nov 2009 to Oct 2010	47	Prospective, consecutive	ICU (4)	NR	55 (10)	89	HTN 60%, DM 21%, SM 62%, DLP 75%	III-IV: 8.6%	Median, 145 min	85	Fibrinolysis (STK)	4 (8.5%)

Pérez, 2013 [48]	Argentina	Dec 2009 to Jul 2010	705	Prospective, consecutive	ER (45)	NR	62 (12)	78	HTN 64%, DM 22%, SM 66%, DLP 52%	NR	Median, 65 min	75	PCI	62 (8.8%)
Caluza, 2012 [49]	Brazil	Jan 2010 to Jun 2011	205	Prospective, consecutive	ER (1)	Public	59	72	HTN 63%, DM 32%, SM 49%, DLP 55%	NR	NR	99	Fibrinolysis (TNK)	14 (6.8%)
Quadros, 2016 ^b [50]	Brazil	Jan 2010 to Dec 2013	1,973	Prospective, consecutive	ER (1)	Public/Private	60 (12)	70	HTN 65%, DM 24%, SM 42%, DLP 36%	III-IV: 8%	NR	96	PCI	148 (7.5%)
Alves, 2020 [51]	Brazil	Jan 2011 to Dec 2014	530	Prospective, consecutive	ER (1)	Public/Private	60 (12)	69	HTN 59%, DM 26%, SM 44%, DLP 45%	III-IV: 6.3%	Median, 120 min	81	PCI	47 (8.9%)
Aurelio, 2014 [52]	Argentina	Mar 2011 to Oct 2011	476	Prospective, consecutive	ER (87)	NR	61 (12)	75	HTN 63%, DM 20%, SM 42%, DLP 51%	III-IV: 8%	Median, 120 min	70	PCI	38 (8%)
Filgueiras Filho, 2018 [53]	Brazil	Jan 2011 to Jun 2013	520	Prospective, consecutive	ER (23)	Public	62 (12)	56	HTN 76%, DM 37%, DLP 44%	NR	Median, 180 min	41	Fibrinolysis/PCI	73 (14%)
García, 2013 [54]	Cuba	2011 to 2012	644	Retrospective, consecutive	ICU (1)	Public	Age group, 60 – 69	NR	HTN 40%, DM 46%, SM 82%	NR	NR	55	Fibrinolysis (STK)	50 (7.8%)
Lana, 2017 [55]	Brazil	Dec 2011 to Dec 2014	788	Prospective, consecutive	ICU (1)	Public	Median, 59	69	HTN 66%, DM 24%, SM 44%, DLP 44%	III-IV: 15.6%	NR	56	NR	72 (9.1%)
Rodríguez-Londres, 2014 [56]	Cuba	Jan 2001 to Dec 2012	2,493	Retrospective	ICU (1)	Public	Age group, 61 – 70	70	HTN 78%, DM 25%, SM 71%, DLP 23%	NR	NR	74	Fibrinolysis (STK)	175 (7%)
Martínez-Sánchez, 2016 [57]	Mexico	Nov 2012 to Nov 2013	4,258	Prospective, consecutive	ER (73)	Public/Private	61 (12)	79	HTN 56%, DM 45%, SM 57%, DLP 34%	NR	NR	60	Fibrinolysis (TNK)	370 (8.7%)
Castillo, 2018 [58]	Cuba	Jan 2013 to Dec 2017	1,427	NR	ICU (1)	Public	Age group, 60 – 69	64	HTN 65%, DM 28%, SM 25%	IV: 6.1%	NR	65	Fibrinolysis	130 (9.1%)
Marino, 2016 ^b [21]	Brazil	Sep 2014 to May 2015	138	Prospective, consecutive	ER (6)	Public	62 (11)	70	HTN 80%, DM 19%, SM 28%, DLP 24%	III-IV: 13.3%	Median, 483 min	60	PCI	16 (11.6%)
Oliveira, 2019 ^b [59]	Brazil	Dec 2014 to Apr 2017	707	Prospective, consecutive	ER (4)	Public/Private	62 (12)	68	HTN 63%, DM 34%, SM 30%, DLP 40%	NR	Mean, 156 min	53	PCI	70 (9.9%)
Gagliardi, 2016 [60]	Argentina	Mar 2015 to Dec 2015	1,759	Prospective, consecutive	ICU (247)	Public/Private	61 (12)	78	HTN 57%, DM 19%, SM 45%, DLP 38%	III-IV: 10.6%	Median, 170 min	84	PCI	155 (8.8%)
Gonzales, 2020 [61]	Paraguay	May 2015 to Feb 2016	313	Prospective	ER (4)	Public	NR	NR	NR	NR	50% within 12 h	26	Fibrinolysis/PCI	40 (12.8%)
Chacón-Díaz, 2018 [62]	Peru	Feb 2016 to Feb 2017	396	Prospective, consecutive	ER (20)	Public/Private	65 (12)	79	HTN 52%, DM 24%, SM 26%, DLP 35%	III-IV: 7.7%	Median, 120 min	67	Fibrinolysis (TPA)/PCI	43 (10.9%)

ER, emergency room; ICU, intensive care unit; NR, not reported; HTN, systemic hypertension; DM, diabetes; SM, smoking; DLP, dyslipidemia; PCI, percutaneous coronary intervention; STK, streptokinase; TPA, alteplase; TNK, tenecteplase.

^a Some data were obtained from another publication.

^b Some data were provided by the authors.

Table 2
Characteristics of NSTEMI studies included in the systematic review.

First author, publication year	Country	Study period	Sample size	Cohort	Local of recruitment, n	Health system	Age, mean (SD), years	Males, %	Risk factors	Deaths, n (%)
Cano, 2004 [30]	Colombia	Jun 2000 to Jun 2003	115	NR	ICU (1)	NR	NR	NR	NR	19 (16.5%)
Piegas, 2013 [35]	Brazil	2003 to 2008	529	Prospective, consecutive	ER (23)	Public/Private	NR	NR	NR	36 (6.8%)
Reis, 2007 [39]	Brazil	Jul 2004 to Jun 2005	93	Prospective, consecutive	ER (7)	Public/Private	NR	NR	NR	8 (8.6%)
Takada, 2012 ^a [41]	Brazil	Jan 2004 to Jun 2007	409	Prospective, consecutive	ER (1)	Public	63 (12)	61	HTN 80%, DM 35%, SM 20%, DLP 46%	20 (4.9%)
Pérez, 2013 [48]	Argentina	Dec 2009 to Jul 2010	477	Prospective, consecutive	ER (45)	NR	65 (13)	75	HTN 75%, DM 23%, SM 60%, DLP 61%	24 (5%)
Santos, 2013 [63]	Brazil	Jan 2010 to Dec 2010	61	Prospective, consecutive	ER (1)	NR	NR	NR	NR	4 (6.6%)
Fernández, 2014 [64]	Argentina	Mar 2011 to Oct 2011	279	Prospective, consecutive	ER (87)	NR	63 (12)	79	HTN 71%, DM 27%, SM 32%, DLP 59	17 (6.1%)
Lana, 2017 [55]	Brazil	Dec 2011 to Dec 2014	341	Prospective, consecutive	ICU (1)	Public	Median, 62	65	HTN 80%, DM 31%, SM 28%, DLP 57%	26 (7.6%)
Marino, 2016 [65]	Brazil	Jun 2013 to Mar 2014	73	Prospective, consecutive	ER (6)	Public	63 (12)	60	HTN 74%, DM 25%, SM 26%, DLP 43%	5 (6.8%)

ER, emergency room; ICU, intensive care unit; NR, not reported; HTN, systemic hypertension; DM, diabetes; SM, smoking; DLP, dyslipidemia.

^a Some data were provided by the authors.

Fig. 1. Pooled in-hospital mortality in patients admitted due to STEMI in Latin America and the Caribbean from 2000 onward.

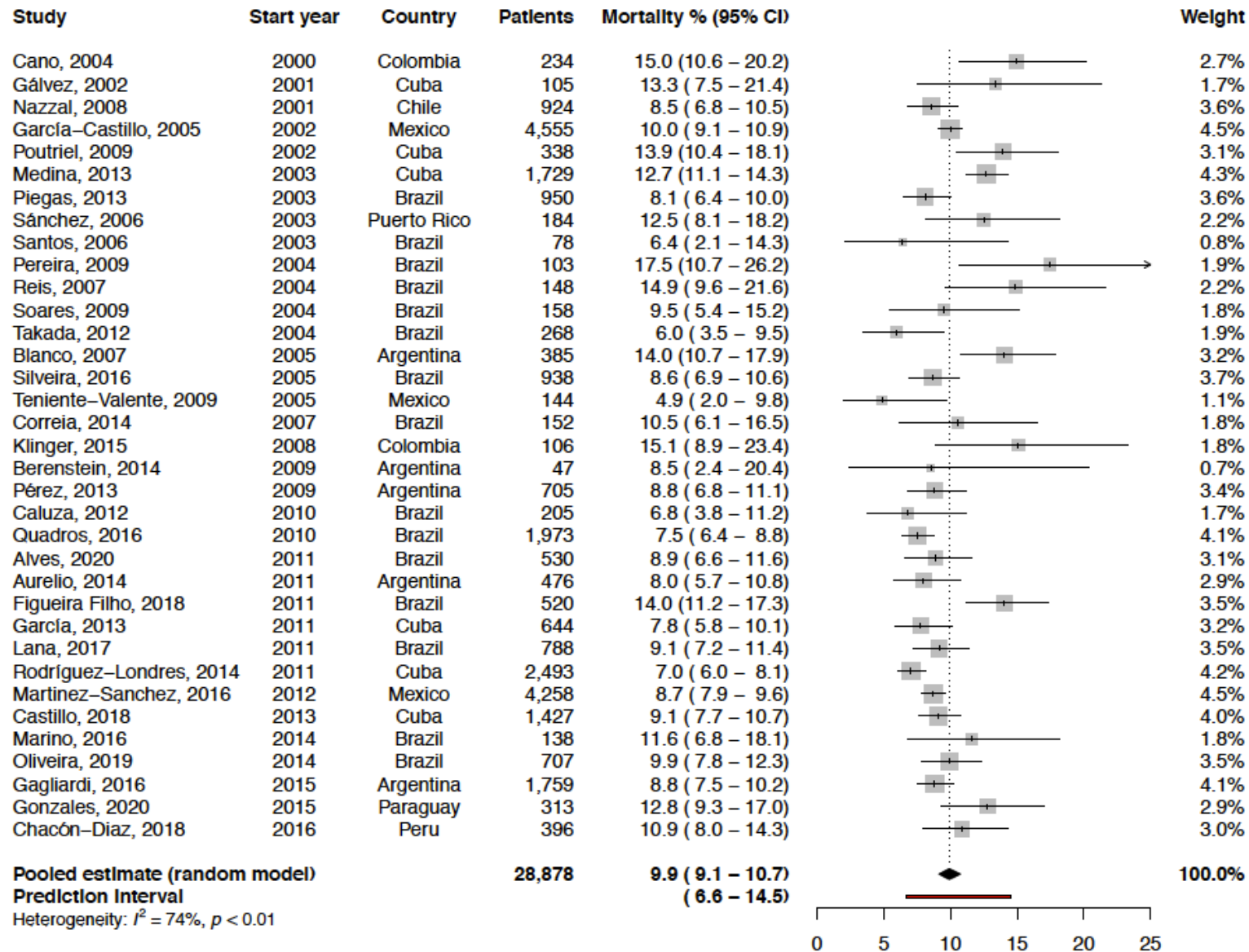


Fig. 2. Pooled in-hospital mortality in patients admitted due to STEMI stratified by countries.

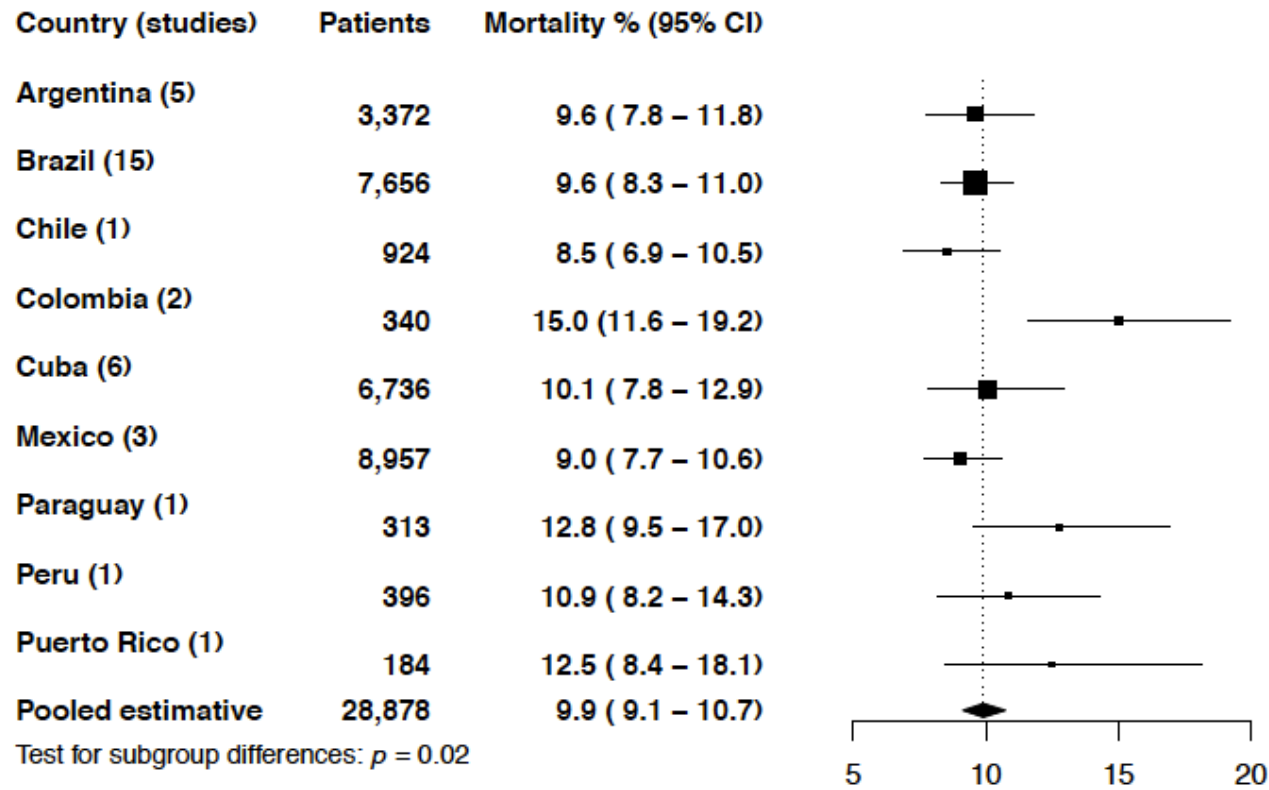
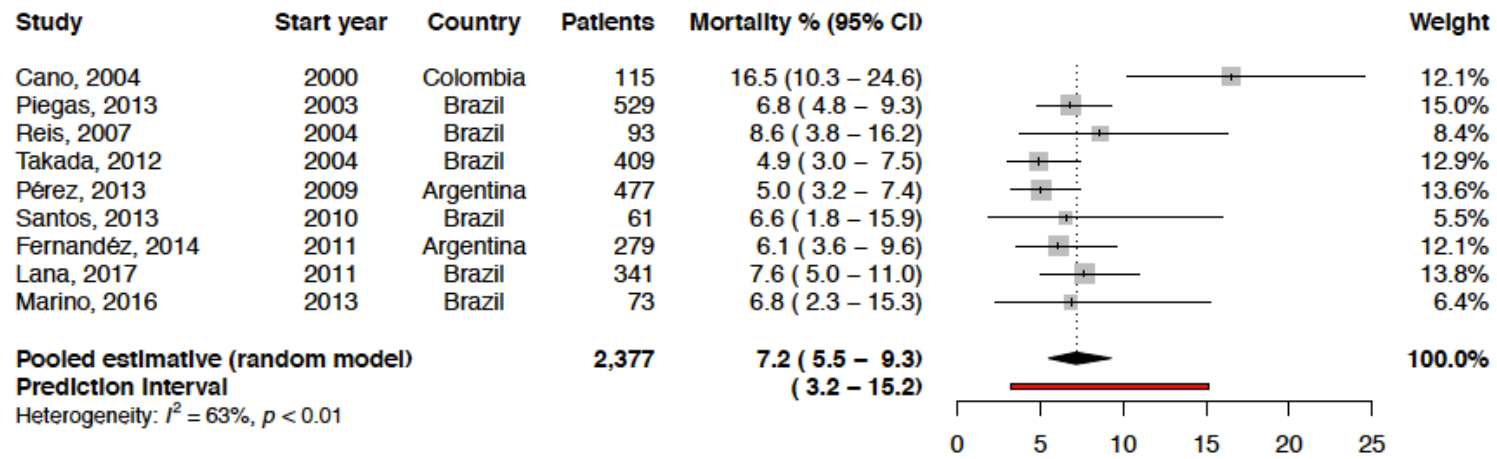


Fig. 3. Pooled in-hospital mortality in patients admitted due to NSTEMI in Latin America and the Caribbean from 2000 onward.



6. References

- [1] Organization WH. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization; 2017.
- [2] Bank TW. World Bank list of economies. The World Bank; 2018.
- [3] Pan American Health Organization. Health in the Americas+, 2017 Edition. Summary: Regional Outlook and Country Profiles. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
- [4] Pan American Health Organization / World Health Organization. Sustainable Health Agenda for the Americas 2018-2030: A Call to Action for Health and Well-Being in the Region. Washington, D.C.2017.
- [5] Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
- [6] Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:2053-64.
- [7] Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366:54-63.
- [8] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78-e140.
- [9] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283:2008-12.
- [10] Pan American Health Organization / World Health Organization, Communicable Diseases and Health Analysis / Health Information and Analysis. Health Situation in the Americas: Basic Indicators 2017. Washington, D.C.: PAHO; 2017.
- [11] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158:280-6.
- [12] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2002;21:1539-58.
- [13] Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:79.

- [14] Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8:5-18.
- [15] Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
- [16] Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67:897-903.
- [17] Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:676-80.
- [18] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Austria: Foundation for Statistical Computing; 2017.
- [19] Schwarzer G. General Package for Meta-Analysis. *R News*. 2007;7:40-5.
- [20] Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31:943-57.
- [21] Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:215-24.
- [22] Nazzari N C, Campos T P, Corbalán H R, Lanús Z F, Bartolucci J J, Sanhueza C P, et al. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. *Rev Med Chil*. 2008;136:1231-9.
- [23] Borrayo-Sanchez G, Rosas-Peralta M, Ramirez-Arias E, Saturno-Chiu G, Estrada-Gallegos J, Parra-Michel R, et al. STEMI and NSTEMI: Real-world Study in Mexico (RENASCA). *Arch Med Res*. 2018;49:609-19.
- [24] Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, et al. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med*. 2017;130:317-27.
- [25] Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002;90:358-63.

- [26] Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Kaul P. Temporal Trends of Reperfusion Strategies and Hospital Mortality for Patients With STEMI in Percutaneous Coronary Intervention-Capable Hospitals. *Can J Cardiol*. 2017;33:485-92.
- [27] Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D, Pieper K, Van de Werf F, Granger CB, et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J*. 2006;27:527-33.
- [28] Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:6-13.
- [29] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155-65.
- [30] Cano N. Epidemiology of the acute heart attack of the myocardium in the Hospital Santa Sofia in Manizales. Descriptive study (June, 2000 to June, 2003). *Rev colomb cardiol*. 2004;11:157-63.
- [31] Gálvez AT, Miranda JMS, Piera OR, Álvarez AAP. Thrombolysis in patients with acute myocardial infarct admitted at an intensive care unit. *Revi Cub Med Int Emerg*. 2002;1:42-5.
- [32] García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez Bermúdez P, Azpiri-López JR, Autrey Caballero A, Martínez Sánchez C, et al. RENASICA II Mexican Registry of Acute Coronary Syndromes. *Arch Cardiol Mex*. 2005;75:6-19.
- [33] Tartabull Poutriel K, Rodríguez López AJ, Nicolau Pestana E, González Martínez F. Circadian rhythm in acute myocardial infarction. *Arch méd Camaguey*. 2009;13.
- [34] Santos Medina M, Batista Bofill S, Rabert Fernández A. Impact of the creation of the Coronary Intensive Care Unit on the mortality due to acute myocardial infarction in Las Tunas. *Rev electrón Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta*. 2013;38.
- [35] Piegas LS, Avezum Á, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJL, Santos ESd, et al. Acute Coronary Syndrome Behavior: Results of a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100:502-10.
- [36] Sanchez M, Cox RA, Rodriguez JM, Perez CM. Review of clinical characteristics and management of patients with ST segment elevation myocardial infarction at a tertiary care center. *Puerto Rico health sciences journal*. 2006;25:219-24.

- [37] Santos ESd, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MTC, Palácio MÁG, Ramos RF, et al. Acute Coronary Syndrome Registry at a Cardiology Emergency Center. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;87:597-602.
- [38] Pereira JL, Sakae TM, Machado MC, Castro CMd. TIMI Risk Score for Acute Myocardial Infarction According to Prognostic Stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:105-12.
- [39] Reis AFd, Salis LHA, Macrini JLR, Dias AMdC, Chilinque MdGL, Saud CGM, et al. Acute Coronary Syndromes: morbidity / mortality and clinical practice in patients of Niterói, Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev SOCERJ*. 2007;20:360-71.
- [40] Soares JdS, Souza NRMd, Nogueira Filho J, Cunha CC, Ribeiro GS, Peixoto RS, et al. Treatment of a Cohort of Patients with Acute Myocardial Infarction and ST-segment Elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:464-71.
- [41] Takada JY, Roza LC, Ramos RB, Avakian SD, Ramires JAF, Mansur AdP. Emergency Service Admission Time and In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:104-10.
- [42] Blanco P, Gagliardi J, Higa C, Dini A, Guetta J, Di Toro D, et al. Acute myocardial infarction: results from the SAC 2005 survey in the Argentine Republic. *Rev Argent Cardiol*. 2007;75:163-70.
- [43] Silveira DS, Jaeger CP, Hatschbach L, Manenti ERF. Validation of TIMI Risk Score for STEMI. *Int j cardiovasc sci (Impr)*. 2016;29:189-97.
- [44] Teniente-Valente R, Solorio-Meza S, Hernández-González M, Delgado-Sánchez AC, Vargas-Ramírez L, Sánchez-López M, et al. Reperfusion therapy opportunity of a group of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Revista Mexicana de Cardiologia*. 2009;20:130-4.
- [45] Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:98-106.
- [46] Klinger GAM, Garcia AA, Rodriguez RB, Velandia OM. Adherence to Guidelines for Acute Myocardial Infarction with ST Segment Elevation in a University Hospital of 4th level in Bogota (Colombia) between January 2008 and July 2011. *Universitas Medica*. 2015;56:20-31.

- [47] Berenstein C, Risoglio N, Aliano F, Grané I, Di Nunzio M, Maltés R. Treatment Strategies in ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Tierra del Fuego, Argentina. STEACS Registry. *Revista Argentina de Cardiología*. 2014;82:232-6.
- [48] Pérez GE, Costabel JP, González N, Zaidel E, Altamirano M, Schiavone M, et al. Acute Myocardial Infarction in Argentina. CONAREC XVII Registry. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81:390-9.
- [49] Caluza ACV, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CALd, Matos LNd, Zeefried C, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Network: Systematization in 205 Cases Reduced Clinical Events in the Public Health Care System. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:1040-8.
- [50] Quadros ASd, Schmidt MM, Gazeta CdA, Melleu KP, Azmus AD, Teixeira JV, et al. Myocardial Infarction in the Daily Practice. *Int j Cardiovasc Sci*. 2016;29:253-61.
- [51] Alves L, Polanczyk CA. Hospitalization for Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115:916-24.
- [52] García Aurelio MJ, Cohen Arazi H, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H, et al. Acute Myocardial Infarction with Persistent ST-segment Elevation. SCAR (Acute Coronary Syndromes in Argentina) Multicenter Registry from the Argentine Society of Cardiology. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82:275-84.
- [53] Filgueiras Filho NM, Feitosa Filho GS, Solla DJF, Argolo FC, Guimaraes PO, Paiva Filho IM, et al. Implementation of a Regional Network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Care and 30-Day Mortality in a Low- to Middle-Income City in Brazil: Findings From Salvador's STEMI Registry (RESISST). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008624.
- [54] Lóriga García O, Pastrana Román I, Quintero Pérez W. Clinical-epidemiological characteristics of acute myocardial infarction patients. *Rev cienc med Pinar Rio*. 2013;17:37-50.
- [55] Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, Bozzi I, de Magalhaes O, Castro LRA, et al. Factors associated with compliance to AHA/ACC performance measures in a myocardial infarction system of care in Brazil. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2017;29:499-506.
- [56] Rodríguez-Londres J, Quirós-Luis JJ, Castañeda-Rodríguez G, Hernández-Veliz D, Valdés-Rucabado JA, Nadal-Tur B, et al. Behavior of hospital fatality in patients with

acute myocardial infarction with the use of reperfusion therapy in 12 years of work in the Intensive Coronary Unit of the Institute of Cardiology at Havana, Cuba. *Rev mex cardiol.* 2014;25:7-14.

[57] Martinez-Sanchez C, Borrayo G, Carrillo J, Juarez U, Quintanilla J, Jerjes-Sanchez C, et al. Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: The Third National Registry of Acute Coronary Syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex.* 2016;86:221-32.

[58] Vitón Castillo AA, Lorenzo Velázquez BM, Linares Cánovas LP, Lazo Herrera LA, Godoy Cuba O. Clinical epidemiological characterization of patients with acute myocardial infarction. *Rev cienc med Pinar Rio.* 2018;22:24-33.

[59] Oliveira JC, Almeida-Santos MA, Cunha-Oliveira J, Oliveira LCS, de Carvalho Barreto ID, Clair RemacreMunareto Lima T, et al. Disparities in Access and Mortality of Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System: VICTIM Register. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8.

[60] Gagliardi JA, Charask A, Perna E, D’Imperio H, Bono J, Costa YC, et al. National survey of ST-segment elevation acute myocardial infarction in Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent de Cardiol.* 2016;84:548-57.

[61] Gonzalez OLP, Gonzalez G, Gueyraud LC, Fernandez FNG, Artaza MA. Paraguayan National Registry of Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75:3607.

[62] Chacon-Diaz M, Vega A, Araoz O, Rios P, Baltodano R, Villanueva F, et al. Epidemiological characteristics of ST-segment elevation myocardial infarction in Peru: Results of the PERuvian Registry of ST-segment Elevation Myocardial Infarction (PERSTEMI). *Arch Cardiol Mex.* 2018;88:403-12.

[63] Santos JCMD, Almeida, Rocha MdS, Araújo MdS. Prognostic Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100:412-21.

[64] Fernández HE, Bilbao JA, Cohen Arazi H, Ayerdi ML, Telayna JM, Duronto EA, et al. Quality of Care for Acute Myocardial Infarction in Argentina. Observations from the SCAR (Acute Coronary Syndromes in Argentina) Registry. *Rev Argent Cardiol.* 2014;82:373-80.

[65] Marino BC, Marcolino MS, Reis Junior Rdos S, Franca AL, Passos PF, Lemos TR, et al. Epidemiological Profile and Quality Indicators in Patients with Acute Coronary

Syndrome in Northern Minas Gerais - Minas Telecardio 2 Project. Arq Bras Cardiol.
2016;107:106-15.

**Hospital mortality due to myocardial infarction in Latin America and the
Caribbean: contemporary systematic review and meta-analysis**

Supplementary material

Terminology:

Latin America: Mexico, the Central America Isthmus (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua and Panama), Brazil, the Andean Area (Bolivia, Colombia, Ecuador, Peru and Venezuela) and the Southern Cone (Argentina, Chile, Paraguay and Uruguay).

Latin Caribbean: Cuba, Dominican Republic, French Guiana, Guadeloupe, Haiti, Martinique and Puerto Rico.

Non-Latin Caribbean: Anguilla, Antigua & Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Cayman Island, Curacao, Dominica, Grenada, Guyana, Jamaica, Montserrat, Saint Kitts & Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent & Grenadines, Sint Maarten, Suriname, Trinidad and Tobago, Turks and Caicos Islands, Virgin Islands (UK), Virgin Islands (US) and Caribbean Netherlands (Bonaire, San Eustatius and Saba).

Search strategy:

Medline (PubMed)

- #1 Myocardial Infarction [MeSH Terms] OR Infarction, Myocardial[tw] OR Infarctions, Myocardial[tw] OR Myocardial Infarctions[tw] OR Heart Attack[tw] OR Heart Attacks[tw] OR Myocardial Infarct[tw] OR Infarct, Myocardial[tw] OR Infarcts, Myocardial[tw] OR Myocardial Infarcts[tw] OR Acute Coronary Syndrome [MeSH Terms] OR Acute Coronary Syndromes[tw] OR Coronary Syndrome, Acute[tw] OR Coronary Syndromes, Acute[tw] OR Syndrome, Acute Coronary[tw] OR Syndromes, Acute Coronary[tw] OR STEMI[tw] OR NSTEMI[tw]
- #2 Mexico [MeSH Terms] OR Central America [MeSH Terms] OR South America [MeSH Terms] OR Caribbean Region [MeSH Terms] OR Caribbean[tw] OR Caribbean Islands[tw] OR Caribbean Region[tw] OR Central America[tw] OR Latin America[tw] OR South America[tw] OR Mexic*[tw] OR Anguilla[tw] OR Aruba[tw] OR Caribbean Netherlands[tw] OR Cayman Islands[tw] OR Curacao[tw] OR Sint Maarten[tw] OR West Indies[tw] OR Antigua and Barbuda[tw] OR Baham*[tw] OR Barbad*[tw] OR British Virgin Islands[tw] OR Cuba*[tw] OR Dominica[tw] OR Dominican Republic[tw] OR Dominacan[tw] OR Grenad*[tw] OR Guadeloupe[tw] OR Haiti*[tw] OR Jamaica*[tw] OR Martinique[tw] OR Montserrat[tw] OR Puerto Rico[tw] OR Saint Kitts and Nevis[tw] OR Saint Lucia[tw] OR Saint Vincent and the Grenadines[tw] OR Trinidad and Tobago Trinidadian Tobagan[tw] OR Tobagonian[tw] OR Turks and Caicos Islands[tw] OR United States Virgin Islands[tw] OR Beliz*[tw] OR Costa Rica*[tw] OR El Salvador[tw] OR Salvadorean[tw] OR Guatemala*[tw] OR Hondura*[tw] OR Nicaragua*[tw] OR Panama*[tw] OR Argentin*[tw] OR Bolivia*[tw] OR Brazil*[tw] OR Chile*[tw] OR Colombia*[tw] OR Ecuador*[tw] OR French Guiana[tw] OR Guyan*[tw] OR Paraguay*[tw] OR Peru*[tw] OR Suriname*[tw] OR Uruguay*[tw] OR Venezuela*[tw]
- #3 (2000/01/01[Date - Publication]:3000[Date - Publication])
- #4 ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))
- #5 #1 AND #2 AND #3 NOT #4

Embase

- #1** ('acute heart infarction'/exp OR 'acute coronary syndrome'/exp OR 'unstable angina pectoris'/exp OR 'myocardial infarction*':ti,ab OR 'heart attack*':ti,ab OR 'myocardial Infarct*':ab,ti,kw OR 'acute coronary syndrome*':ti,ab OR 'STEMI':ti,ab OR 'NSTEMI':ti,ab)
- #2** ('Mexico'/exp OR 'South and Central America'/exp OR 'Caribbean Islands'/exp OR 'Caribbean':ti,ab OR 'Caribbean Islands':ti,ab OR 'Caribbean Region':ti,ab OR 'Central America':ti,ab OR 'Latin America':ti,ab OR 'South America':ti,ab OR 'Mexic*':ti,ab OR 'Anguilla':ti,ab OR 'Aruba':ti,ab OR 'Caribbean Netherlands':ti,ab OR 'Cayman Islands':ti,ab OR 'Curacao':ti,ab OR 'Sint Maarten':ti,ab OR 'West Indies':ti,ab OR 'Antigua and Barbuda':ti,ab OR 'Baham*':ti,ab OR 'Barbad*':ti,ab OR 'British Virgin Islands':ti,ab OR 'Cuba*':ti,ab OR 'Dominica':ti,ab OR 'Dominican Republic':ti,ab OR 'Dominacan':ti,ab OR 'Grenad*':ti,ab OR 'Guadeloupe':ti,ab OR 'Haiti*':ti,ab OR 'Jamaica*':ti,ab OR 'Martinique':ti,ab OR 'Montserrat':ti,ab OR 'Puerto Rico':ti,ab OR 'Saint Kitts and Nevis':ti,ab OR 'Saint Lucia':ti,ab OR 'Saint Vincent and the Grenadines':ti,ab OR 'Trinidad and Tobago Trinidadian Tobagan':ti,ab OR 'Tobagonian':ti,ab OR 'Turks and Caicos Islands':ti,ab OR 'United States Virgin Islands':ti,ab OR 'Beliz*':ti,ab OR 'Costa Rica*':ti,ab OR 'El Salvador':ti,ab OR 'Salvadorean':ti,ab OR 'Guatemala*':ti,ab OR 'Hondura*':ti,ab OR 'Nicaragua*':ti,ab OR 'Panama*':ti,ab OR 'Argentin*':ti,ab OR 'Bolivia*':ti,ab OR 'Brazil*':ti,ab OR 'Chile*':ti,ab OR 'Colombia*':ti,ab OR 'Ecuador*':ti,ab OR 'French Guiana':ti,ab OR 'Guyan*':ti,ab OR 'Paraguay*':ti,ab OR 'Peru*':ti,ab OR 'Suriname*':ti,ab OR 'Uruguay*':ti,ab OR 'Venezuela*':ti,ab)
- #3** [2000-2018]/py
- #4** ([animals]/lim NOT [humans]/lim)
- #5** #1 AND #2 AND #3 NOT #4

LILACS, CUMED, MEDCARIB and PAHO/IRIS (Virtual Health Library)

- #1** ((tw:(infarto do miocárdio)) OR (tw:(ataque do coração)) OR (tw:(ataque cardiovascular)) OR (tw:(enfarte agudo do miocárdio)) OR (tw:(infarto agudo do

miocárdio)) OR (tw:(infarto agudo do miocardio)) OR (tw:(infarto agudo de miocardio)) OR (tw:(infarto agudo de miocárdio)) OR (tw:(Myocardial Infarction)) OR (tw:(Infarto del Miocardio)) OR (tw:(Síndrome Coronariana Aguda)) OR (tw:(Acute Coronary Syndrome)) OR (tw:(Síndrome Coronario Agudo)) (tw:(Infarction, Myocardial)) OR (tw:(Infarctions, Myocardial)) OR (tw:(Myocardial Infarctions)) OR (tw:(Heart Attack)) OR (tw:(Heart Attacks)) OR (tw:(Myocardial Infarct)) OR (tw:(Infarct, Myocardial)) OR (tw:(Infarcts, Myocardial)) OR (tw:(Myocardial Infarcts)) OR (tw:(Coronary Syndrome, Acute)) OR (tw:(Coronary Syndromes, Acute)) OR (tw:(Syndrome, Acute Coronary)) OR (tw:(Syndromes, Acute Coronary)) OR (tw:(STEMI)) OR (tw:(NSTEMI))

#2 *(year_cluster:("2000" OR "2001" OR "2002" OR "2003" OR "2004" OR "2005" OR "2006" OR "2007" OR "2008" OR "2009" OR "2010" OR "2011" OR "2012" OR "2013" OR "2014" OR "2015" OR "2016" OR "2017" OR "2018"))*

#3 *limit:("animals")*

#4 *#1 AND #2 AND NOT #3*

Web of Science

#1 *TI = (Myocardial Infarction\$ OR Heart Attack\$ OR Myocardial Infarct\$ OR Acute Coronary Syndrome\$ OR STEMI OR NSTEMI)*

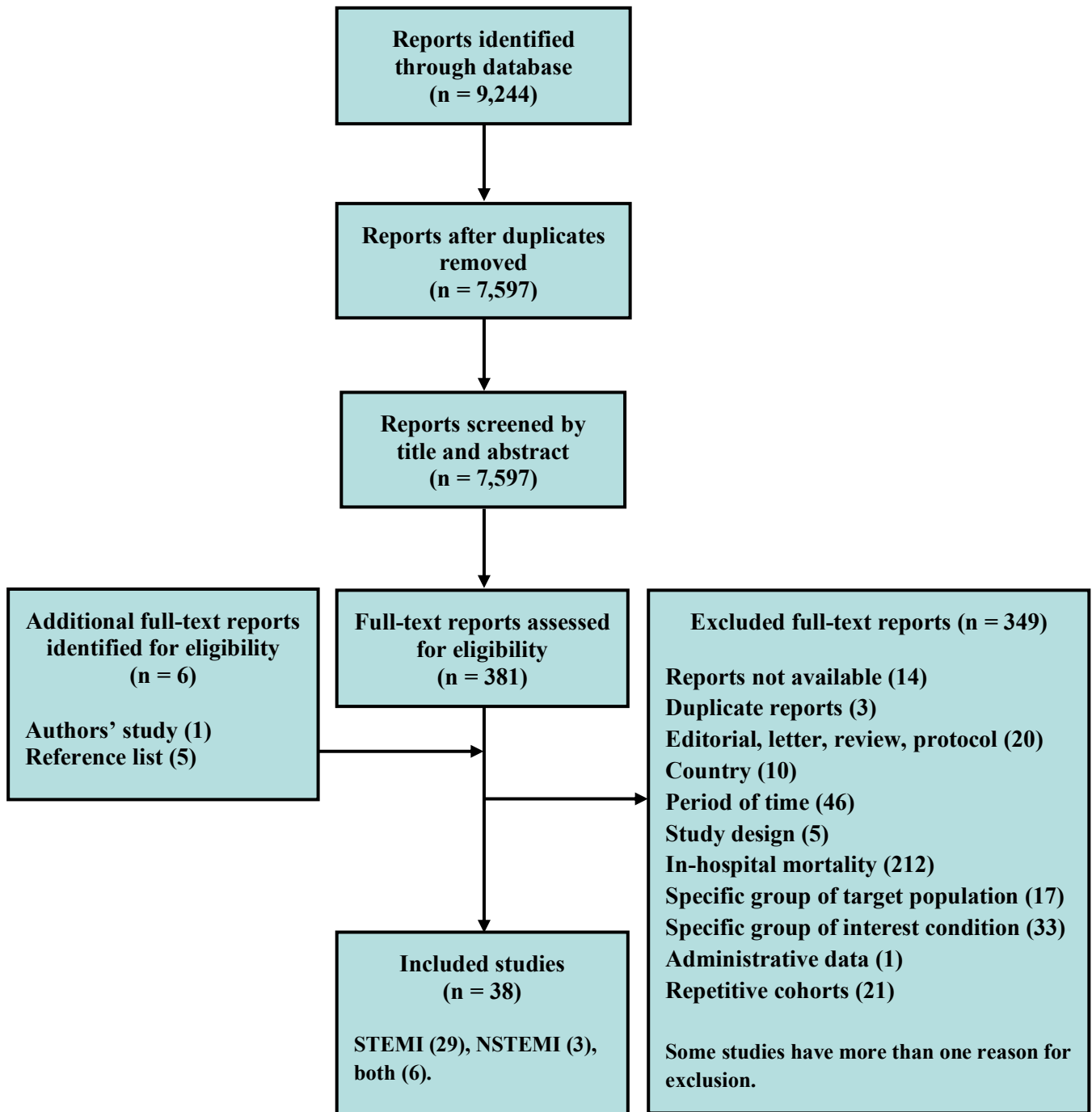
#2 *TI = (Mexico OR Central America OR South America OR Caribbean Region OR Caribbean OR Caribbean Islands OR Caribbean Region OR Central America OR Latin America OR South America OR Mexic* OR Anguilla OR Aruba OR Caribbean Netherlands OR Cayman Islands OR Curacao OR Sint Maarten OR West Indies OR Antigua and Barbuda OR Baham* OR Barbad* OR British Virgin Islands OR Cuba* OR Dominica OR Dominican Republic OR Dominacan OR Grenad* OR Guadeloupe OR Haiti* OR Jamaica* OR Martinique OR Montserrat OR Puerto Rico OR Saint Kitts and Nevis OR Saint Lucia OR Saint Vincent and the Grenadines OR Trinidad and Tobago Trinidadian Tobagan OR Tobagonian OR Turks and Caicos Islands OR United States Virgin Islands OR Beliz* OR Costa Rica* OR El Salvador OR Salvadorean OR Guatemala* OR Hondura* OR Nicaragua* OR Panama* OR Argentin* OR Bolivia**

OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French Guiana OR Guyan*
OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela*)

#3 PY = (2000-2018)

#4 #1 AND #2 AND #3

Supplementary Fig. 1 – Flow diagram of the study selection process.



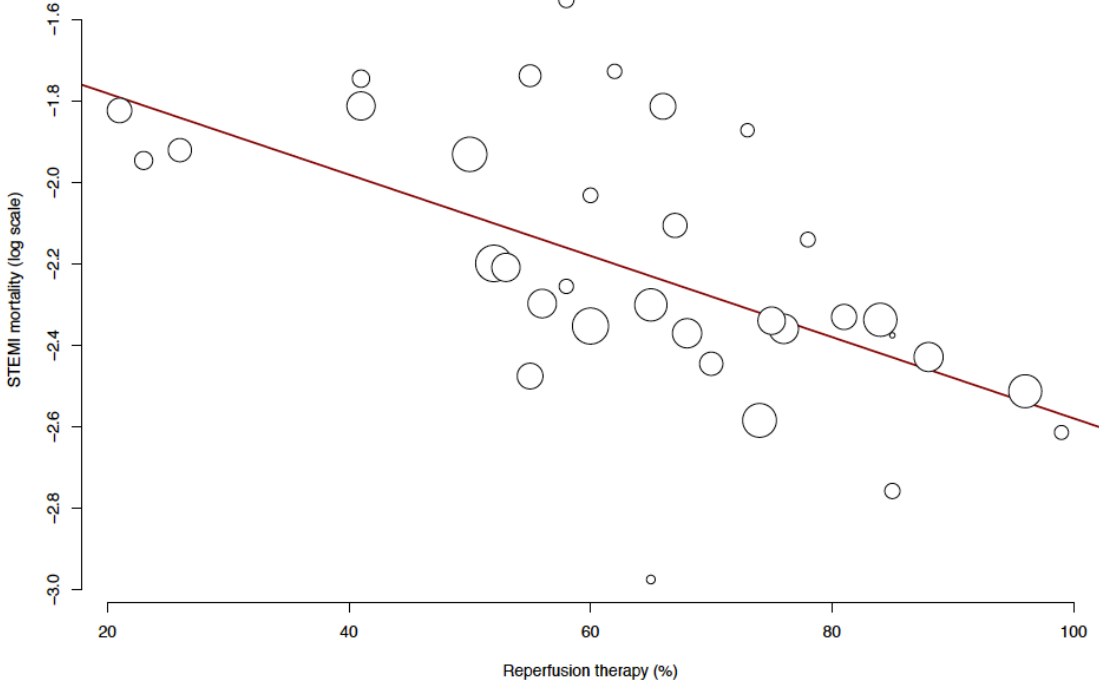
Supplementary Table 1 – Risk of bias (representativeness domain) of STEMI and NSTEMI studies.

Study	Consecutive	ICU (1)	ICU (N)	ER (1)	ER (N)	Population-based sample	Risk
Cano, 2004 [20] 7745	NR	X	High
Gálvez, 2002 [19] 4208	Yes	X	High
Nazzal, 2008 [26] 6720	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
García-Castillo, 2005 [21] 7593	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Poutriel, 2009 [29] 4095	NR	.	.	X	.	.	High
Medina, 2013 [36] 3926	Yes	X	High
Piegas, 2013 [35] 5426	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Sánchez, 2006 [22] 815	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Santos, 2006 [23] 3443	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Pereira, 2009 [27] 6525	NR	.	.	X	.	.	High
Reis, 2007 [25] 6964	Yes	X	Low
Soares, 2009 [28] 6559	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Takada, 2012 ^c [32] 5791	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Blanco, 2007 [24] 7012	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Silveira, 2016 [47] 4645	Yes	.	X	.	.	.	Moderate
Teniente-Valente, 2009 [30] 3221	NR	X	High
Correia, 2014 [38] 5088	Yes	X	High
Klinger, 2015 [41] 8259	NR	.	.	X	.	.	High
Berenstein, 2014 [37] 2294	Yes	.	X	.	.	.	Moderate

Pérez, 2013 [34] 5330	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Caluza, 2012 [31] 5619	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Quadros, 2016 [46] 4612	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Alves, 2020 [53] 8191	Yes	X	Low
Aurelio, 2014 [39] 5085	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Filgueiras Filho, 2018 [50] 1138	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
García, 2013 [33] 3922	Yes	X	High
Lana, 2017 [49] 46	Yes	X	High
Rodríguez-Londres, 2014 [40] 5173	NR	X	High
Martinez-Sanchez, 2016 [45] 130	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Castillo, 2018 [52] 817	NR	X	High
Marino, 2016 127	Yes	X	Low
Marino, 2016 [44] 1620	Yes	X	Low
Oliveira, 2019 [48] 287	Yes	X	Low
Gagliardi, 2016 [42] 1816	Yes	X	Low
Gonzales, 2020 [54] 255	NR	.	.	.	X	.	High
Chacón-Díaz, 2018 [51] U188	Yes	.	.	.	X	.	Moderate
Santos, 2013 [55] 5441	Yes	.	.	X	.	.	Moderate
Fernandéz, 2014 [56] 5045	Yes	.	.	.	X	.	Moderate

ER, emergency room; ICU, intensive care unit; NR, not reported; N, more than one.

Supplementary Fig. 2 – Bubble plot of meta-regression between reperfusion therapy percentages across studies and in-hospital mortality (log scale).



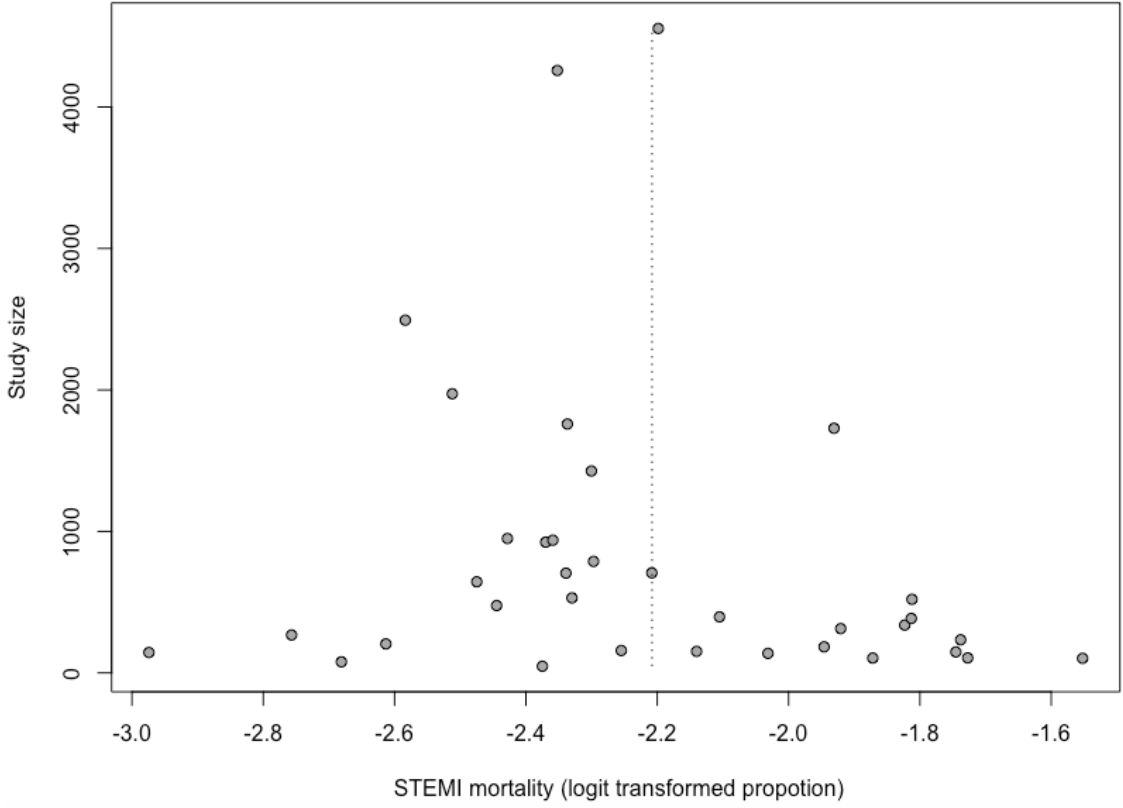
Supplementary Table 2 – Sensitivity analysis of STEMI studies.

	Pooled mortality, % (95% CI)	Heterogeneity, %	Prediction interval, %
All studies (n=35)	9.9 (9.1 – 10.7)	74	6.6 – 14.5
Removal of 11 retrospective cohort studies	9.6 (8.8 – 10.4)	61	7.0 – 12.9
Removal of 2 studies using patient delay ischemic time < 12 h as inclusion criterion	10.0 (9.2 – 10.9)	74	6.8 – 14.7
Removal of 2 studies with small samples	10.0 (9.2 – 10.8)	76	6.7 – 14.6
Removal of 13 high bias risk studies	9.4 (8.7 – 10.3)	62	6.9 – 12.7

Supplementary Table 3 – Sensitivity analysis of NSTEMI studies.

	Pooled mortality, % (CI 95%)	Heterogeneity, %	Prediction interval, %
All studies (n=9)	7.2 (5.5 – 9.3)	63	3.2 – 15.2
Removal of 1 outlier and high bias study	6.3 (5.4– 7.4)	0	5.1 – 7.7
Removal of 3 studies with small samples	7.1 (5.0– 9.8)	76	2.3 – 19.9
Removal of 1 high bias risk studies	7.1 (5.2– 9.6)	67	2.7 – 17.2

Supplementary Fig. 3 – Funnel plot of STEMI studies.



CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de coorte conduzido em uma cidade do sul do Brasil demonstrou abordagem terapêutica e letalidade hospitalar por STEMI similar às observadas em países desenvolvidos. Entretanto, a taxa de hospitalizações por STEMI foi maior comparada a esses países.

A revisão sistemática de estudos de coorte conduzidos na América Latina e Caribe evidenciou letalidade hospitalar total por STEMI maior em comparação às taxas encontradas em países de alta renda. A heterogeneidade observada não foi trivial; o principal motivo para esse achado foi o percentual da terapia de reperfusão. Por sua vez, a letalidade hospitalar total por NSTEMI foi similar às taxas encontradas em países de alta renda, porém baseou-se em poucos estudos, em sua maioria, conduzidos em apenas dois países.

Como destacado, registros de base populacional são de fundamental importância para abordar a carga de uma doença assim como seu manejo terapêutico no “mundo real”. Desse modo, futuros registros devem, com a finalidade de obter estimativas não enviesadas e de comparar com dados de outros países, ter representatividade da população. Assim, pesquisadores devem focar na qualidade dos registros a fim obter estimativas mais acuradas. Por fim, destaca-se a importância da obtenção de grandes registros (*big data*) oriundos de dados eletrônicos de assistência em saúde. Esses registros podem, por meio do conhecimento do “mundo real”, auxiliar nos cuidados dos pacientes e na melhora dos desfechos clínicos.