



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

LOREN LACERDA RODRIGUES

**VALOR PROGNÓSTICO DA GLICEMIA NA ADMISSÃO EM ADIÇÃO AO
ESCORE GRACE EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

LOREN LACERDA RODRIGUES

**VALOR PROGNÓSTICO DA GLICEMIA NA ADMISSÃO EM ADIÇÃO AO
ESCORE GRACE EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no
4º ano de Medicina
Orientador: Dr. Rafael Modesto Fernandes

SALVADOR - BA

2023

AGRADECIMENTOS

Toda jornada começa com um primeiro passo. A minha, na pesquisa acadêmica, teve início no ano de 2020, quando ingressei na Liga Acadêmica de Cardiologia (LAC) vinculada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Lembro-me de ingressar na diretoria de pesquisa, com alegria juvenil, e da primeira de muitas conversas que tive com seu então diretor, Allêh Nogueira. Suas explicações e orientações vieram a conduzir as minhas primeiras condutas no núcleo. Em pouco tempo, a também recém-ingressa no grupo, Hayala Cavalcante, Allêh e eu demos início à pesquisa que se tornaria este trabalho. A eles sou profundamente grata por todas as contribuições a este projeto.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Rafael Modesto, por ter acolhido esta pesquisa, por todo o tempo disponibilizado e pelas observações feitas ao trabalho. Seu auxílio foi imperioso para a aprovação do projeto pelo PIBICT, ao qual estendo esse agradecimento pela bolsa concedida. Agradeço também à minha tutora de Metodologia da Pesquisa, Dra. Hermilia Guedes, por sanar as minhas dúvidas e pelas sugestões ofertadas nas sessões de tutoria.

Sou muito grata à minha colega Sarah Fernandez, por ter auxiliado na triagem e leitura de artigos para este trabalho, e ao meu namorado, Gabriel von Flach, por toda a ajuda com a coleta de dados, elaboração de tabelas e formatação do texto. Agradeço também ao meu primo Pedro Henrique Correia Filgueiras por ter fortalecido e contribuído para o meu encanto pela pesquisa. Obrigada pelas recomendações de leitura e pelo convite à Mostra Científica e Cultural da Bahiana, ao qual esta dissertação deve muito.

Agradeço ao meu falecido avô, Romualdo Raimundo Rodrigues, por ter sido um exemplo de resiliência para mim. Aos meus pais, Sarah Lacerda e Romualdo Rodrigues Jr., pela compreensão, amor e zelo demonstrados nesse percurso e por todos os esforços empregados na minha formação ao longo desses anos. Obrigada por terem me inspirado a fé em Cristo, que é a fundação da minha vida e meu guia em todas as decisões. Aos meus tios, Cristiane Britto, Flávio Britto e Carla Rodrigues, por todo o afeto e apoio. Devo a vocês muitas qualidades que hoje possuo e que muito me ajudaram nessa trajetória. À minha avó Nai e à minha avó lita, pelas orações incansáveis. Ao meu avô Agostinho, meu tio-avô Paulino e minha madrastra Carla, que me ajudaram em diversas instâncias com suas gentilezas. Agradeço também aos meus sogros Martha e José, por toda a sua generosidade, me recebendo em sua casa.

Aos meus amigos Maria Luísa Passos, Virna Reis, Mariana Souza, Stephanie Croshere e Caio Mário Freitas, agradeço todo o carinho, apoio e conselhos ao longo dos anos.

Obrigada pelos momentos de troca, pelas repreensões necessárias e por todo o amor que vocês têm por mim.

Agradeço sobretudo a Deus, por sua infinita misericórdia, fidelidade e amor.

*“Provai, e vede que o Senhor é bom;
bem-aventurado o homem que nele confia.”*

(Salmos 34:8)

RESUMO

Introdução: Em pacientes hospitalizados síndrome coronariana aguda (SCA), a hiperglicemia na admissão está marcadamente associada a um aumento das taxas de mortalidade. Para estabelecer a utilidade da glicemia de admissão na estratificação de risco de pacientes com SCA, é útil demonstrar o seu valor prognóstico adicional a modelos preditivos existentes, como o escore de risco GRACE. **Objetivo:** Investigar o valor prognóstico incremental da glicemia na admissão hospitalar em adição ao escore GRACE em pacientes com SCA. **Métodos:** Esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada segundo recomendações da Cochrane e PRISMA. As discriminações prognósticas agrupadas em desfechos binários foram expressas como C-statistics com intervalos de confiança (ICs) de 95%. Avaliamos a heterogeneidade com o Q-Statistic de Cochran e o I^2 -statistic de Higgins e Thompson. Para desfechos com baixa heterogeneidade, um modelo de efeitos fixos de Mantel-Haenszel foi utilizado. As análises foram realizadas no R, versão 4.1.2. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta QUIPS. **Resultados:** Foram identificados 8.508 artigos, dos quais 5 foram selecionados, totalizando 5.435 pacientes. Durante um follow-up mediano de 365 dias, 650 dos pacientes dos estudos morreram. Não houve valor preditivo incremental dos níveis de glicemia na admissão em adição ao escore GRACE, demonstrado pela área sob uma curva característica de operação do receptor (ASROC), pois não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com uma diferença mediana de 0,03 (IC 95%, 0,00–0,06; $P = 0,05$; $I^2 = 0\%$). **Conclusão:** A glicemia de admissão adicionada ao escore GRACE não ofereceu um valor preditivo maior no que diz respeito à mortalidade no follow-up mediano de 365 dias em comparação ao escore GRACE sozinho.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Estratificação de risco. Hiperglicemia.

ABSTRACT

Background: In patients hospitalized with acute coronary syndromes (ACS), hyperglycemia at admission is common and markedly associated with increased mortality rates. To establish the utility of admission blood glucose in risk stratification of patients with ACS, it is useful to demonstrate its additional prognostic value to existing predictive models, such as the GRACE risk score. **Aim:** To investigate the incremental prognostic value of glycemia at hospital admission added to the GRACE risk score in patients with ACS. **Methods:** This systematic review and meta-analysis was performed according to Cochrane and PRISMA recommendations. Pooled prognostic discriminations on binary endpoints were expressed as *c*-statistics with 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity was assessed with Cochran's *Q* statistic and Higgins and Thompsons' *I*² statistic. For endpoints with low heterogeneity a Mantel-Haenszel fixed-effects model was employed. All analyses were performed in R, version 4.1.2. Risk of bias of individual studies was examined using the QUIPS tool. **Results:** 8508 articles were identified and 5 were selected, comprising a total of 5435 patients. During a median follow-up of 365 days, 650 of patients in the included studies died. There was no incremental predictive value from adding the admission glucose level to the GRACE score, demonstrated by the area under a receiver operating characteristic curve (AUROC), for there was no statistically significant difference between groups, with a median difference of 0.03 (95% CI, 0.00–0.06; *P* = 0.05; *I*² = 0%). **Conclusion:** Admission blood glucose added to the GRACE score did not offer a stronger predictive value regarding mortality in the median follow-up of 365 days in comparison to the GRACE score alone.

Keywords: Acute coronary syndrome. Risk stratification. Hyperglycemia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral:	10
2.2 Objetivo específico:	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	11
4. METODOLOGIA	14
4.1 Desenho de estudo	14
4.2 Estratégia de busca e extração de dados	14
4.3 Critérios de elegibilidade	14
4.3.1 Critérios de inclusão:	14
4.3.2 Critérios de exclusão:	15
4.4 Avaliação da qualidade dos estudos	15
4.5 Análise estatística	15
5. RESULTADOS.....	17
5.1 Seleção e características dos estudos	17
5.2 Análise combinada de todos os estudos.....	21
5.3 Análise de sensibilidade.....	22
5.4 Meta-regressões	22
5.5 Avaliação de qualidade	23
6. DISCUSSÃO.....	25
6.1 Limitações.....	26
7. CONCLUSÃO	27
8. CRONOGRAMA	28
9. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A glicemia medida na admissão hospitalar é um biomarcador frequentemente utilizado para prever eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) ¹. Diversos estudos demonstram que a hiperglicemia na admissão (HA) é um importante fator de risco para mortalidade e outros desfechos clínicos adversos¹⁻³³. Entretanto, para estabelecer a utilidade da glicemia na admissão na estratificação de risco, convém demonstrar o seu valor prognóstico adicional a modelos preditores existentes⁴. O Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score é um modelo de estratificação de risco validado para avaliação prognóstica em pacientes com SCA, no nível intra-hospitalar e após 6 meses de alta⁵. Entretanto, apesar de ser um importante preditor, ainda não se sabe se os níveis de glicemia podem melhorar a sua precisão.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral: Investigar o valor prognóstico incremental da glicemia à admissão hospitalar adicionada ao escore de risco GRACE em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda.

2.2 Objetivo específico: Extrair e analisar o *C-statistic* para eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade por todas as causas como medida do valor prognóstico adicional dos estudos incluídos na meta-análise.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome coronariana aguda (SCA) compreende o infarto agudo do miocárdio com elevação de segmento ST (IAMCSST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST) e angina instável, sendo uma das principais causas de morbimortalidade a nível mundial^{6,7}. A estratificação de risco é de grande importância para pacientes com SCA, uma vez que os benefícios de intervenções terapêuticas para esses pacientes variam de acordo com o seu risco basal. Uma das maneiras mais confiáveis de realizar estratificação de risco é a partir de escores validados, sendo a sua utilização recomendada por guidelines internacionais⁸. Nesse contexto, destaca-se o escore GRACE, considerado acurado para a predição de desfechos adversos em portadores de SCA⁹.

O escore de risco GRACE deriva-se do Global Registry of Acute Coronary Events, um registro multinacional envolvendo pacientes portadores de todos os subtipos de SCA, visando registrar e avaliar seus desfechos intra-hospitalares e após 6 meses de alta⁵. É um modelo de estratificação de risco robusto para a predição de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) nesses pacientes, com boa capacidade discriminatória para avaliação prognóstica em curto e longo prazo^{8,10}. Algumas das variáveis consideradas pelo modelo são idade, frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), níveis de creatinina, classe Killip, PCR na admissão, elevação do segmento ST e elevação de marcadores de necrose miocárdica¹¹.

Apesar da utilidade clínica de escores de risco ser bem estabelecida, é sabido que muitos biomarcadores não contemplados por eles têm importante papel na avaliação prognóstica de pacientes⁴. Diversos estudos demonstraram a associação entre hiperglicemia na admissão (HA) e a ocorrência ECAM em pacientes com SCA, portadores ou não de diabetes mellitus^{1,12}. Pacientes com HA também apresentam maior duração de internação hospitalar e maior taxa de admissão à unidade de terapia intensiva, confirmando o valor prognóstico desse biomarcador¹³. Em estudo realizado por Kosiborod et al. com amostra de 141.608 pacientes hospitalizados com IAM de 1994 a 1996, demonstrou-se que níveis elevados de glicemia na admissão estavam associados a maior taxa de mortalidade em 30 dias e em 1 ano¹⁴. Ademais, uma parcela significativa dos pacientes com hiperglicemia (26% daqueles com glicemia >240mg) não era portadora de diabetes mellitus, evidenciando, portanto, o quadro de hiperglicemia de estresse (HE). A HE é uma elevação transitória da glicemia em pacientes sem diabetes mellitus pré-existente, frequentemente presente em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI), podendo se resolver mediante melhora da condição subjacente^{15,16}. É comum o aparecimento

de HE em pacientes com SCA, devido à resposta inflamatória ao estresse isquêmico¹⁷. Diversos fatores influenciam o seu desenvolvimento. Dentre eles, destaca-se a liberação excessiva de hormônio contrarregulador, elevada produção de TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6¹⁶. Além disso, contribuem para a HE a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotalâmico-hipofisário, causando elevação da produção de catecolaminas e cortisol, com subsequente estímulo à gliconeogênese, glicogenólise e lipólise¹⁶.

Quanto ao impacto prognóstico adverso da hiperglicemia na SCA e a sua possível fisiopatologia, sabe-se que a hiperglicemia acentua as consequências de dano celular causado pela isquemia miocárdica aguda, estando associada ao aumento da liberação de fatores inflamatórios e vasoconstritores que prejudicam a função endotelial coronariana^{18,19}. Além disso, o estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia é responsável pela ativação de fatores de transcrição e expressão de genes redox-sensitivos, gerando uma mudança fenotípica do endotélio que leva à uma condição pró-trombótica²⁰.

Devido à associação entre a HA e prognóstico adverso em pacientes com SCA, é válido investigar o papel da glicemia aferida à admissão na estratificação de risco desses pacientes. Para tornar-se uma ferramenta útil na estratificação de risco, além de ser uma variável preditora independente, deve-se demonstrar o seu valor prognóstico incremental a modelos de estratificação de risco validados. Diversos estudos propuseram-se a realizar essa análise, investigando o valor preditor da glicemia na admissão em adição ao escore GRACE²¹⁻²³

Estudo retrospectivo observacional realizado em 2021 por Yuhan Qin et al., com amostra constituída por 1098 pacientes diagnosticados com IAMCSST, demonstrou que a HA está fortemente associada a escores GRACE mais elevados e alto risco de ECAM durante o *follow-up*. Ademais, a incorporação dos níveis de glicemia de admissão ao escore GRACE aumentou o seu valor preditor (13). Essa hipótese é resguardada por outros artigos, como o estudo prospectivo observacional de Timóteo et al., conduzido no ano de 2014 com amostra de 2099 pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva com SCA. O estudo demonstrou que a glicemia na admissão adiciona informação prognóstica ao escore GRACE, tornando-se importante na avaliação prognóstica no *follow-up* de médio prazo (14). Em estudo multicêntrico de caráter prospectivo realizado por Yang et al., conduzido entre os anos de 2005 e 2010, com amostra constituída por 816 pacientes com IAMCSST, observou-se maior acurácia na predição da taxa de mortalidade em 30 dias utilizando o escore GRACE ajustado para glicemia na admissão, ressaltando o seu valor como preditor de risco de mortalidade²³

Determinar o valor prognóstico da glicemia de admissão em combinação ao escore GRACE, portanto, é de grande relevância para a prática médica baseada em evidências. Apesar de diversos estudos terem sido capazes de estimar esse valor, não há uma revisão sistemática com meta-análise que tenha se proposto a investigar as evidências disponíveis na literatura sobre essa hipótese. É direcionada a essa questão que a atual revisão pretende se debruçar.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise. Será conduzida de acordo com os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), bem como recomendações do Cochrane handbook guidelines.

4.2 Estratégia de busca e extração de dados

Foi realizada uma busca sistemática de literatura nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Science Direct. Referências e bibliografias dos estudos incluídos bem como artigos relacionados também foram revisados. A estratégia de busca incluiu uma combinação de Medical Subject Heading (MeSH) e termos livres, unidos por operadores booleanos, da seguinte forma: ((Prognostic Value) OR (Predictor) OR (Prediction)) AND ((GRACE Risk Score) OR (Risk Score)) AND ((Blood Sugar) OR (Blood glucose) OR (HbA1C) OR (Glycated Hemoglobin) OR (Diabetes Mellitus) OR (hyperglycemia)) AND ((Acute coronary syndrome) OR (Myocardial Infarction) OR (Coronary Disease)).

Dois investigadores (H.C. e S.C.F.) examinaram independentemente os estudos para avaliar a elegibilidade; outro par de investigadores (L.L. e A.N.) extraíram separadamente os dados dos estudos. Discordâncias entre qualquer par de autores foram resolvidas por consenso entre eles. As variáveis extraídas incluíram o nome do primeiro autor do estudo, ano de publicação, número de pacientes, características clínicas basais dos pacientes, tempo de *follow-up*, *C-statistic* e intervalos de confiança (ICs) de 95% para o escore GRACE e para os modelos prognósticos da glicemia de admissão em adição ao escore GRACE, definições dos eventos de desfecho e taxa de eventos de desfecho. O protocolo desta meta-análise foi registrado no PROSPERO no mês de maio de 2022 (ID: CRD42021278607).

4.3 Critérios de elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão:

1. Estudos originais, publicados em qualquer ano, com texto completo em português ou inglês que investigam pacientes que comparecem ao hospital com síndrome coronariana aguda (SCA).
2. Estudos de coorte.
3. Estudos investigaram o valor prognóstico incremental da glicemia na admissão adicionada ao GRACE Risk Score.

4. Estudos utilizaram medidas estatísticas de discriminação e reclassificação para a investigação do valor prognóstico incremental da glicemia na admissão adicionada ao GRACE Risk Score.

4.3.2 Critérios de exclusão:

1. Registros duplicados.
2. Pequenas amostras (<100 pacientes).

4.4 Avaliação da qualidade dos estudos

O risco de viés de estudos individuais foi examinado de acordo com as recomendações do Cochrane *Prognosis Methods Group* por dois investigadores independentes (L.L. e A.N) usando a ferramenta *Quality In Prognosis Studies* (QUIPS). O instrumento avalia o risco de viés considerando os seguintes itens: participação no estudo, atrito no estudo, medição do fator prognóstico, medição do resultado, fatores de confusão do estudo, análise estatística, relatórios estatísticos, cada item com critérios a serem atendidos. Os estudos serão classificados utilizando o seguinte guia, recomendado pela ferramenta QUIPS: Alta qualidade (+++): Maioria dos critérios atendidos, pouco ou nenhum risco de viés. Aceitável (++) : a maioria dos critérios atendidos. Baixa qualidade (+): a maioria dos critérios não foi atendida ou falhas significativas relacionadas a aspectos-chave do desenho do estudo. Foram construídos gráficos de funil para avaliar o viés de publicação.

4.5 Análise estatística

A análise primária teve como objetivo comparar a discriminação prognóstica do escore de risco GRACE adicionado à glicemia de admissão e o escore GRACE isolado. Outras análises incluíram meta-regressões para avaliar o efeito da prevalência de diabetes e prevalência de infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCST) no valor incremental da glicemia de admissão em adição ao escore GRACE. Além disso, foi realizada uma análise de subgrupo de acordo com a definição do desfecho e o risco global de viés.

As discriminações prognósticas agrupadas em desfechos binários foram expressas como *C-statistics* com ICs de 95%. Avaliamos a heterogeneidade com o *Q-Statistic* de Cochran e o *I²-statistic* de Higgins e Thompson. Para desfechos com baixa heterogeneidade (definido por $I^2 < 25\%$ e um $P > 0,10$ no teste de Cochran, simultaneamente), um modelo de efeitos fixos de Mantel-Haenszel foi utilizado. Caso contrário, um modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird foi aplicado. Foram realizadas meta-regressões de acordo com o risco de viés, tipo de

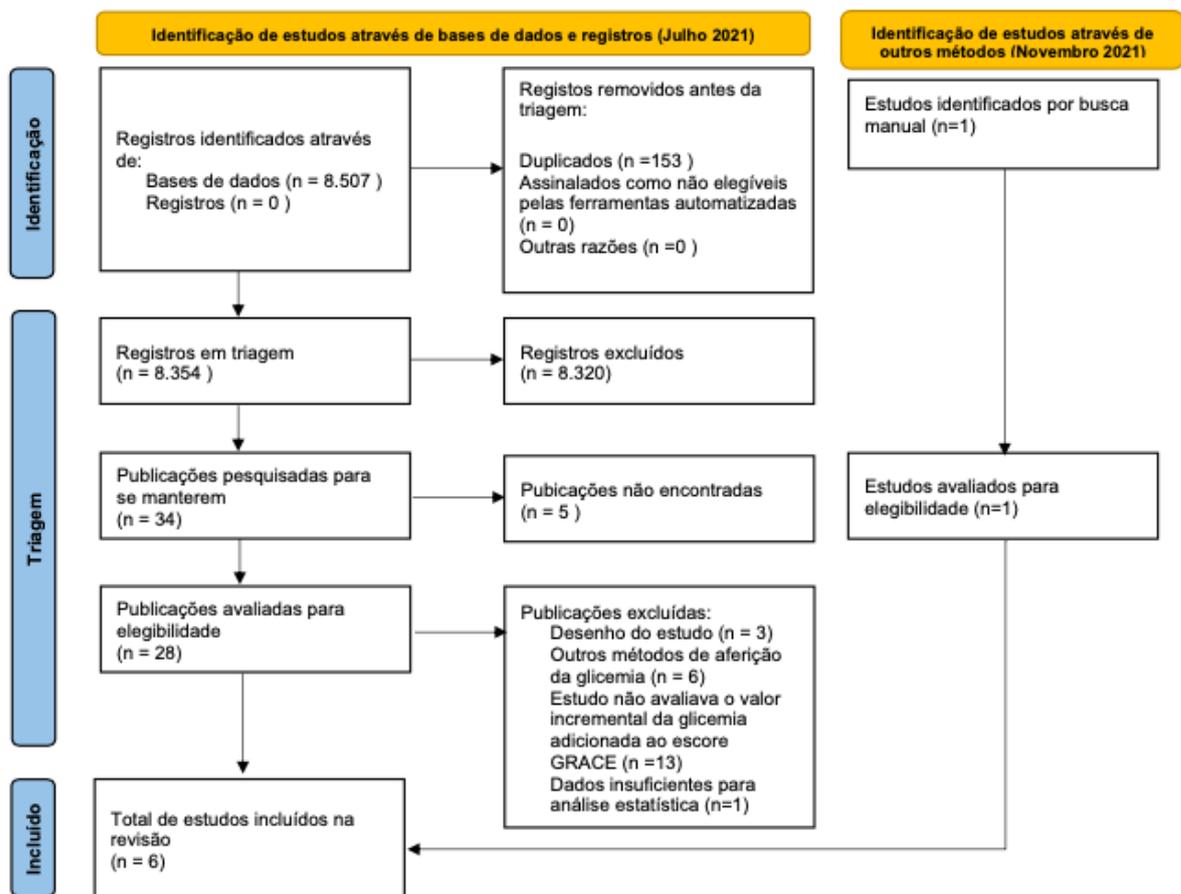
síndrome coronariana aguda, prevalência de diabetes e período de avaliação da mortalidade. Também realizamos uma análise de sensibilidade utilizando a técnica *leave-one-out*. Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados indicativos de significância estatística. Todas as análises foram realizadas em R, versão 4.1.2.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção e características dos estudos

Após a identificação de 8507 artigos segundo a estratégia de busca, 8354 foram avaliados após a exclusão de duplicatas. Após a leitura de título e abstract, foram excluídos 8320 artigos. Desses, 5 não puderam ser encontrados em texto integral. Por fim, 28 artigos foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade, dentre os quais 5 foram incluídos na revisão sistemática com meta-análise no mês de julho de 2021. No mês de novembro de 2021, por meio de busca manual, um novo artigo foi encontrado, avaliado para elegibilidade e incluído no estudo, conforme mostrado na Figura 1 (PRISMA). A Tabela 1 detalha as características dos pacientes dos estudos incluídos, a Tabela 2 detalha as características metodológicas desses estudos e a Tabela 3 relata o tamanho amostral, número de mortes e taxa de mortalidade de cada estudo.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020



Fonte: The PRISMA 2020 Statement.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Pool	Tamanho amostral	Idade (mínima; máxima)	Sexo masculino (%)	Diabetes mellitus (%)
Mulder (Total)	550	66 (57; 76)	400 (73%)	56 (10%)
Mulder (GA < 140,4)	280	63 (55; 73)	230 (82%)	14 (5%)
Mulder (140,4 ≤ GA ≤ 198)	193	68 (58; 77)	125 (65%)	18 (9.5%)
Mulder (GA > 198)	77	73 (61; 81)	45 (58%)	24 (34%)
Correia (GA < 175)	111	71 (58; 84)	52 (47%)	26 (23%)
Correia (GA ≥ 175)	37	71 (58; 84)	17 (46%)	27 (73%)
Schiele (Não-diabéticos; Sem HA)	395	67 (52; 82)	263 (66%)	0
Schiele (Não-diabéticos; HA)	154	69 (55; 83)	107 (69%)	0
Schiele (Diabéticos)	175	70 (58; 82)	109 (62%)	100%
Timóteo (Total)	2099	64 (51; 77)	69.1%	25.5%
Timóteo (GA < 160)	1361	63 (50; 76)	71.1%	10.9%
Timóteo (GA ≥ 160)	738	66 (52; 80)	65.3%	52.4%
Yang (GA < 140,4)	181	67.0 (56; 76)	126 (69.6%)	25 (13.9%)
Yang (140,4 ≤ GA ≤ 196,2)	215	67.0 (56; 76)	144 (67%)	25 (11.6%)
Yang (198 ≤ GA ≤ 297)	216	68.0 (56; 76)	126 (58.3%)	71 (32.9%)
Yang (298,8 ≤ GA)	204	67.0 (58; 75)	117 (57.4%)	112 (54.9%)
Qin (Diabéticos; GA ≥ 180)	158	65.2 (53; 77.4)	98 (62.0%)	100%
Qin (Diabéticos; GA < 180)	114	65.6 (53.9; 77.3)	84 (73.7%)	100%
Qin (Não-diabéticos; GA ≥ 200)	84	62.9 (49; 76.8)	64 (76.2%)	0
Qin (Não-diabéticos; GA < 200)	742	63.5 (50.1; 76.9)	580 (78.2%)	0

Pool	Hipertensão (%)	IAM prévio	ICP prévia (%)	CRM prévia (%)
Mulder (Total)	203 (38%)	63 (12%)	NF	29 (5.4%)
Mulder (GA < 140,4)	93 (34%)	33 (12%)	NF	16 (5.7%)
Mulder (140,4 ≤ GA ≤ 198)	81 (43%)	21 (11%)	NF	6 (3.2%)
Mulder (GA > 198)	29 (41%)	9 (13%)	NF	7 (9.7%)
Correia (GA < 175)	NF	NF	NF	NR
Correia (GA ≥ 175)	NF	NF	NF	NR
Schiele (Não-diabéticos; Sem HA)	171 (43%)	66 (17%)	NF	NR
Schiele (Não-diabéticos; HA)	78 (51%)	32 (21%)	NF	NR
Schiele (Diabéticos)	114 (65%)	42 (24%)	NF	NR
Timóteo (Total)	65.7%	15.7%	10.5%	4.2%
Timóteo (GA < 160)	63%	15.5%	11.5%	3.7%

Pool	Hipertensão (%)	IAM prévio	ICP prévia (%)	CRM prévia (%)
Timóteo (GA ≥ 160)	70.7%	16.1%	8.7%	5.1%
Yang (GA < 140,4)	82 (45.3%)	100%	9 (5%)	2 (1.1%)
Yang (140,4 ≤ GA ≤ 196,2)	105 (48.8%)	100%	13 (6.1%)	1 (0.5%)
Yang (198 ≤ GA ≤ 297)	122 (56.5%)	100%	7 (3.2%)	3 (1.6%)
Yang (298,8 ≤ GA)	108 (52.9%)	100%	8 (3.9%)	0
Qin (Diabéticos; GA ≥ 180)	122 (77.2%)	4 (2.5%)	10 (6.3%)	NR
Qin (Diabéticos; GA < 180)	80 (70.2%)	4 (3.5%)	14 (12.3%)	NR
Qin (Não-diabéticos; GA ≥ 200)	46 (54.8%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	NR
Qin (Não-diabéticos; GA < 200)	426 (57.4%)	14 (1.9%)	48 (6.5%)	NR

Pool	IAMCSST (%)	Dislipidemia (%)	Tabagismo (%)	Beta-bloqueadores (%)
Mulder (Total)	409 (74%)	309 (58%)	240 (45%)	NR
Mulder (GA < 140,4)	188 (67%)	169 (61%)	134 (48%)	NR
Mulder (140,4 ≤ GA ≤ 198)	158 (82%)	98 (52%)	77 (41%)	NR
Mulder (GA > 198)	63 (82%)	42 (60%)	29 (41%)	NR
Correia (GA < 175)	0	NF	NF	NR
Correia (GA ≥ 175)	0	NF	NF	NR
Schiele (Não-diabéticos; Sem HA)	152 (38%)	182 (46%)	227 (57%)	180 (83%)
Schiele (Não-diabéticos; AH)	91 (59%)	72 (47%)	78 (51%)	53 (85%)
Schiele (Diabéticos)	77 (44%)	96 (55%)	73 (42%)	46 (70%)
Timóteo (Total)	55.1%	49.8%	36.4%	81.8%
Timóteo (GA < 160)	52.5%	51.5%	40.4%	82.4%
Timóteo (GA ≥ 160)	59.8%	46.6%	29.0%	80.9%
Yang (GA < 140,4)	100%	51 (28.2%)	88 (26.3%)	96 (53%)
Yang (140,4 ≤ GA ≤ 196,2)	100%	49 (22.8%)	91 (27.2%)	123 (57.2%)
Yang (198 ≤ GA ≤ 297)	100%	39 (18.1%)	82 (24.5%)	100 (46.3%)
Yang (298,8 ≤ GA)	100%	39 (19.1%)	74 (22.1%)	104 (51%)
Qin (Diabéticos; GA ≥ 180)	100%	NF	78 (49.1%)	127 (80.4%)
Qin (Diabéticos; GA < 180)	100%	NF	58 (50.6%)	87 (76.3%)
Qin (Não-diabéticos; GA ≥ 200)	100%	NF	40 (47.6%)	70 (83.3%)
Qin (Não-diabéticos; GA < 200)	100%	NF	380 (51.2%)	563 (75.9%)

Pool	Antiplaquetários (%)		Estatinas (%)
	AAS	Clopidogrel/Ticagrelor	
Mulder (Total)	NF	NF	NR
Mulder (GA < 140,4)	NF	NF	NR
Mulder (140,4 ≤ GA ≤ 198)	NF	NF	NR
Mulder (GA > 198)	NF	NF	NR
Correia (GA < 175)	107 (96%)	98 (88%)	104 (94%)
Correia (GA ≥ 175)	37 (100%)	33 (89%)	33 (89%)
Schiele (Não-diabéticos; Sem HA)		364 (92%)	265 (67%)
Schiele (Não-diabéticos; HA)		140 (91%)	103 (67%)
Schiele (Diabéticos)		157 (90%)	111 (64%)
Timóteo (Total)	97.4%	93.3%	92.6%
Timóteo (GA < 160)	97.7%	94.1%	93.3%
Timóteo (GA ≥ 160)	96.7%	91.7%	91.2%
Yang (GA < 140,4)	175 (96.7%)	173 (95.6%)	119 (65.7%)
Yang (140,4 ≤ GA ≤ 196,2)	203 (94.4%)	205 (95.3%)	136 (63.3%)
Yang (198 ≤ GA ≤ 297)	205 (94.9%)	200 (92.6%)	118 (54.6%)
Yang (298,8 ≤ GA)	177 (86.8%)	176 (86.3%)	107 (52.5%)
Qin (Diabéticos; GA ≥ 180)	154 (97.5%)	156 (100%)	156 (98.7%)
Qin (Diabéticos; GA < 180)	110 (96.5%)	112 (98.2%)	112 (98.2%)
Qin (Não-diabéticos; GA ≥ 200)	82 (97.6%)	84 (100%)	80 (95.2%)
Qin (Não-diabéticos; GA < 200)	735 (99.1%)	735 (99.1%)	708 (95.4%)

Fonte: Autoria própria (2023)

Nota: GA, glicemia na Admissão; HA, hiperglicemia na admissão; IAM, infarto agudo do miocárdio; IAMCSST, infarto agudo do Miocárdio com supra de ST; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; AAS, ácido acetilsalicílico; NR, não relatado.

Tabela 2 - Taxa de mortalidade dos pacientes dos estudos incluídos

Autor (ano)	Tamanho amostral (n)	Número de mortes	Taxa de mortalidade (%)
Mulder (2011)	550	97	17,6
Correia (2009)	148	10	6,8
Schiele (2006)	724	82	11,3
Timóteo (2014)	2099	164	7,8
Yang (2013)	816	261	32,0
Qin (2021)	1098	36	3,3
Total	5435	650	12,0

Fonte: Autoria própria (2023)

Tabela 3 - Características metodológicas dos estudos incluídos

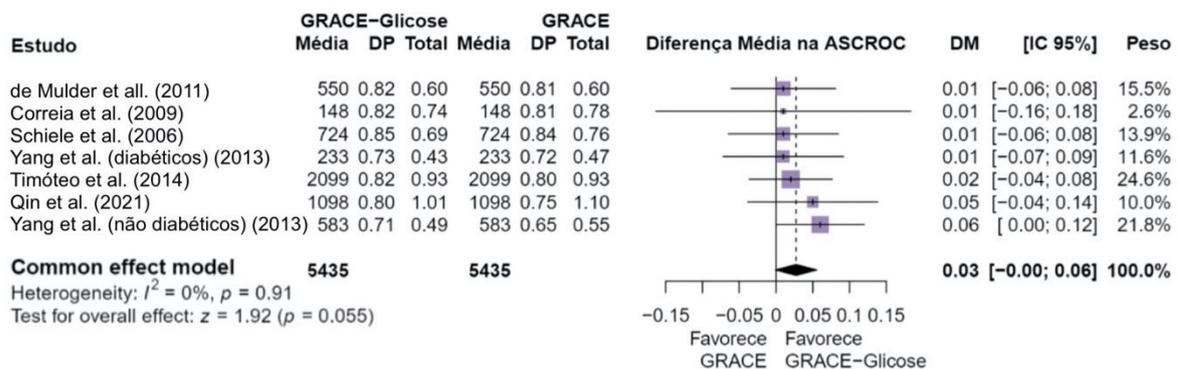
Autor (ano)	Tipo de estudo	Tamanho amostral (n)	Tipo de aferição da glicemia	Desfecho	Follow-up (dias)
Mulder (2011)	Retrospectivo	550	Glicemia na admissão	Mortalidade por todas as causas	1826
Correia (2009)	Prospectivo	148	Glicemia na admissão	Morte, IAM não fatal e angina instável refratária	8
Schiele (2006)	Prospectivo	754	Glicemia após 12h de admissão	Mortalidade por todas as causas	365
Timóteo (2014)	Prospectivo	2099	Glicemia na admissão	Mortalidade por todas as causas	365
Yang (2013)	Prospectivo	816	Glicemia na admissão	Mortalidade por todas as causas	30
Qin (2021)	Retrospectivo	1098	Glicemia na admissão	Morte na qual causa não-cardíaca não pode ser estabelecida	365

Fonte: Autoria própria (2023)

5.2 Análise combinada de todos os estudos

Durante um follow-up mediano de 365 dias, 650 dos 5435 pacientes acompanhados nos estudos incluídos morreram. Não houve valor preditivo incremental da adição do nível de glicemia na admissão ao score GRACE para mortalidade, demonstrado pela área sob a curva característica operacional receptora (ASROC), pois não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com uma diferença mediana (DM) de 0,03 (95% CI, 0,00–0,06; P = 0,05; I² = 0%; Gráfico 1).

Gráfico 1 - Diferença média e DM na ASROC



Fonte: Autoria própria (2023)

5.3 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade utilizando a estratégia *leave-one-out* mostrou mudanças significativas no ASROC após a exclusão individual de de Mulder (DM, 0,03; IC 95%, 0,00–0,06; $p = 0,049$; $I^2 = 0\%$)²⁴ e Schiele (DM, 0,03; 95% CI, 0,00–0,06; $P = 0,049$; $I^2 = 0\%$)²⁵ conforme descrito na Tabela 4. Da mesma forma, após a exclusão de ambos os estudos, o valor preditivo incremental do nível de glicemia na admissão adicionado ao escore GRACE também alcançou significância estatística (DM, 0,03; IC 95%, 0,00–0,07; $P = 0,04$; $I^2 = 0\%$).

Tabela 4 - Resultados da análise de sensibilidade

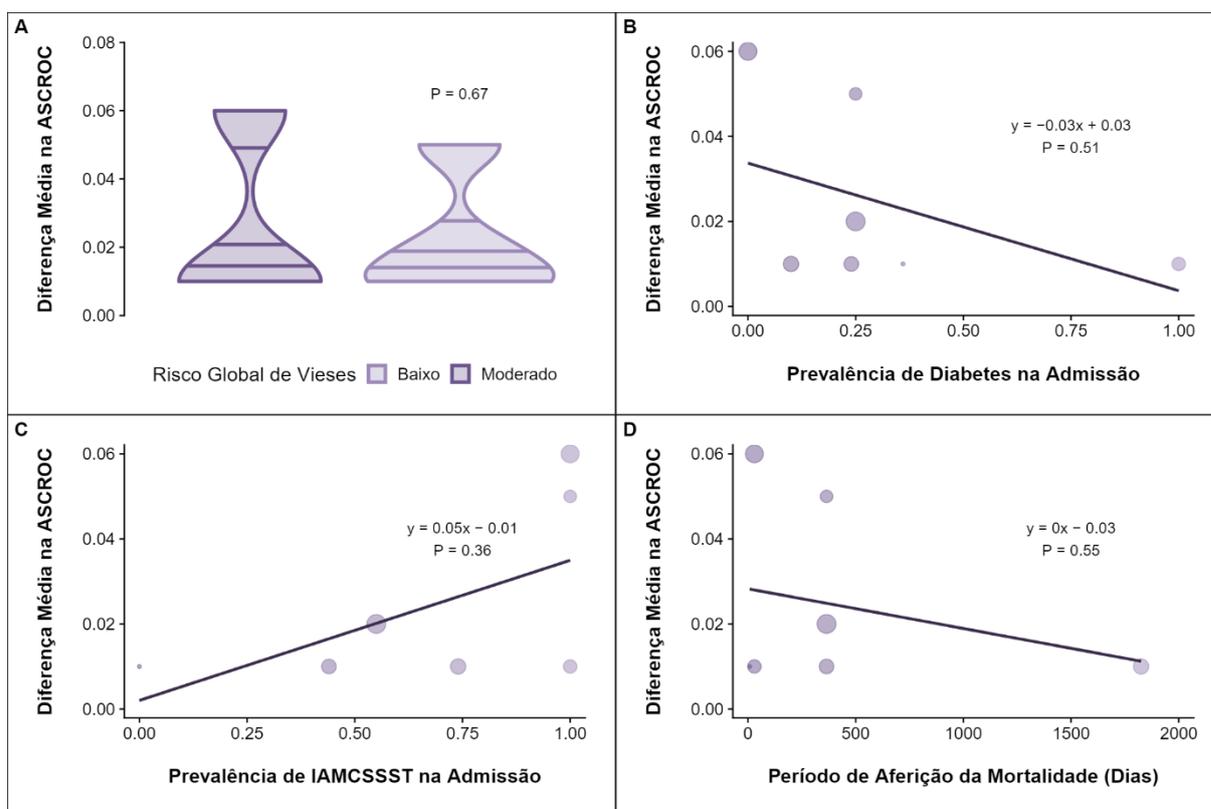
Estudo	Diferença Média na ASCROC	Erro Padrão	P para Efeito Geral	P para Heterogeneidade	I^2
de Mulder et al. (2011)	0,031	0,015	0,049	0,871	0
Correia et al. (2009)	0,028	0,014	0,054	0,839	0
Schiele et al. (2006)	0,03	0,015	0,049	0,867	0
Timóteo et al. (2014)	0,03	0,016	0,07	0,846	0
Yang et al. (Não-diabéticos) (2013)	0,018	0,016	0,257	0,986	0
Yang et al. (Diabéticos) (2013)	0,03	0,015	0,05	0,861	0
Qin et al. (2021)	0,025	0,015	0,098	0,872	0

Fonte: Autoria própria (2023)

5.4 Meta-regressões

Para determinar se a melhoria da discriminação do modelo preditivo e as características do estudo podem interagir, utilizamos meta-regressões. Com base no risco geral de viés ($P = 0,67$), na prevalência de diabetes ($P = 0,51$) e IAMCSST na admissão ($P = 0,36$) e no momento em que a mortalidade foi avaliada ($P = 0,55$), nenhuma significância estatística foi encontrada ao avaliar a modificação do desempenho preditivo. O Gráfico 2 descreve previsões lineares para a ASROC como uma função de cada característica de estudo a nível de grupo. A ASROC observada para cada estudo é representada pelas bolhas, cujos tamanhos são proporcionais aos pesos do estudo.

Gráfico 2 - Resultados da meta-regressão



Fonte: Autoria própria (2023)

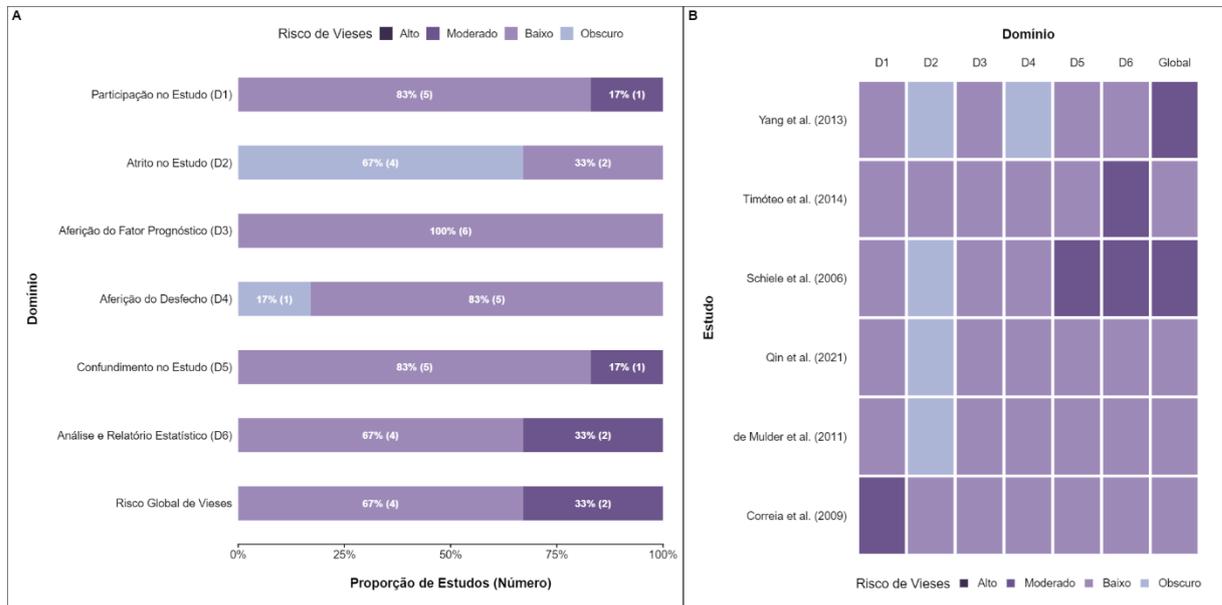
Nota: Painel A – Gráfico de violino/ Painéis B-D – Gráficos de dispersão

5.5 Avaliação de qualidade

A avaliação de estudos individuais é relatada na Figura 2 e foi realizada utilizando o *Quality in Prognostic Studies* (QUIPS). A maioria dos estudos foi considerada de baixo risco de viés^{21,22,24,26}. Dois estudos foram rotulados como de risco moderado de viés^{25,27}, um devido ao risco incerto de viés no atrito do estudo e na aferição do desfecho²³, outro devido ao moderado risco de viés atribuível a variáveis de confusão e viés na análise estatística e relato dos dados²⁵.

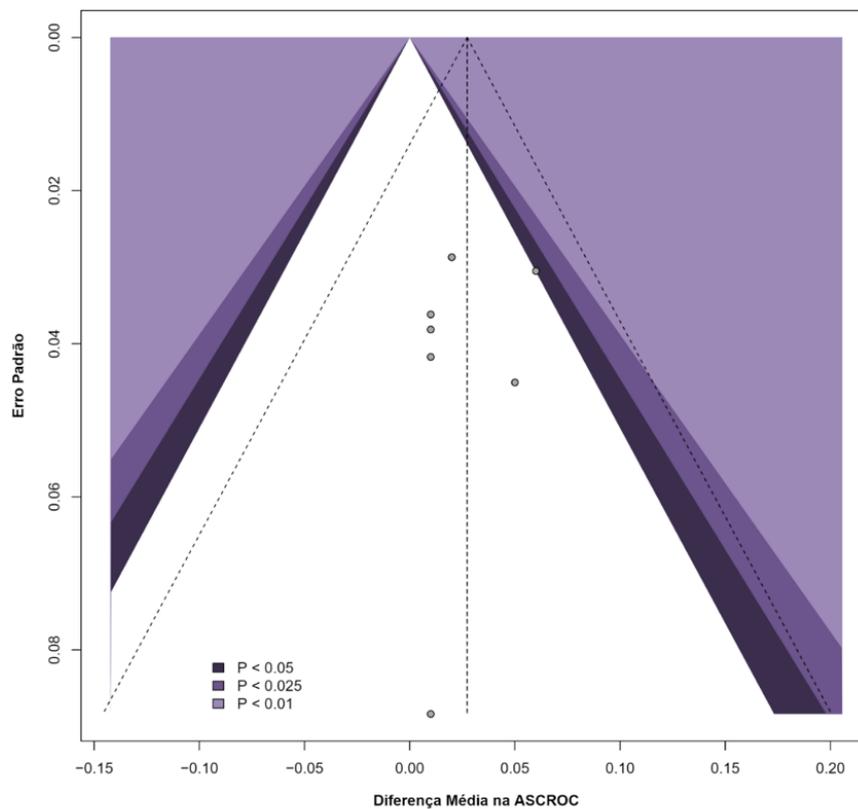
Como mostrado na Gráfico 3, houve uma assimetria na distribuição de estudos de pesos similares no gráfico de funil, sugerindo *Small-study effects*, que pode ser devido ao viés de publicação. O teste de regressão de Egger não foi realizado devido à quantidade limitada de estudos incluídos ($n < 10$).

Figura 2 - Avaliação de qualidade dos estudos individuais e domínio de viés utilizando o QUIPS



Fonte: Quality in Prognostic Studies

Gráfico 3 - Gráfico de funil



Fonte: Autoria própria (2023)

6. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e meta-análise de 6 estudos observacionais e 5435 pacientes, foi comparada a acurácia prognóstica do escore GRACE isolado com o escore GRACE adicionado à glicemia na admissão para a predição de mortalidade após um evento coronariano agudo. Os principais achados podem ser resumidos da seguinte forma: (1) houve uma taxa de mortalidade de 12% na população agrupada analisada durante um *follow-up* mediano de 365 dias; (2) não houve aumento estatisticamente significativo no valor preditivo do GRACE com a adição do nível de glicemia na admissão após um evento coronariano agudo; (3) a análise estatística demonstrou uma heterogeneidade baixa e não relevante para a comparação discutida.

A tomada de decisão clínica na SCA há muito está ancorada no prognóstico estabelecido por diferentes escores de risco. Nesse sentido, o escore GRACE é o escore de risco mais amplamente validado para a estratificação de pacientes com evento coronariano agudo recente²⁸⁻³⁰. Na última década, diversos estudos tentaram adicionar novos fatores de risco a essa ferramenta prognóstica, a fim de aumentar seu valor preditivo em relação à mortalidade ou ECAM, como níveis de triglicérides, HbA1c, contagem de neutrófilos ou mesmo índice de risco nutricional^{27,31-34}

Uma vez que a hiperglicemia provou ser um fator de risco independente para mortalidade após SCA, foi proposto que o aumento dos níveis de glicemia na admissão poderia estar associado a mau prognóstico neste contexto, estimulando a realização de diversos estudos sobre o tema²¹⁻²⁶.

A base teórica para esta suposição refere-se à fisiopatologia subjacente associada à resposta metabólica e endócrina ao insulto isquêmico ao miocárdio durante um evento coronariano agudo. Pacientes com níveis elevados de glicemia na admissão geralmente apresentam níveis mais altos de marcadores de estresse oxidativo, fatores de coagulação circulantes e atividade plaquetária, independentemente do estado de diabetes³⁵

No entanto, esta meta-análise, compreendendo todos os estudos citados, indica que não há aumento estatisticamente significativo do valor prognóstico no escore GRACE com a inclusão dos níveis de glicemia na admissão à ferramenta. Vale ressaltar que a análise de sensibilidade excluindo os estudos de de Mulder e Schiele^{24,25}, um dos quais foi rotulado como de risco moderado de viés²⁵, resultou em um incremento estatisticamente significativo no valor preditivo da glicemia na admissão adicionada ao escore GRACE, demonstrado por uma DM de 0,03 (95% CI 0,00-0,07; $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$). Esse achado não foi mantido após a remoção dos dois estudos rotulados como de risco moderado de viés (MD 0,02; IC 95% -0,02-0,06; $p = 0,26$; $I^2 = 0\%$)^{23,25}

Portanto, é válido ressaltar que a resposta simpática à agressão isquêmica do miocárdio é um fator predisponente para a HE observada por meio de elevada glicemia de admissão após SCA, independentemente do estado de diabetes anterior ao evento. Ela está relacionada à extensão da lesão, pois aumenta progressivamente com a disfunção do ventrículo esquerdo devido à isquemia miocárdica³⁵. Como o escore GRACE já avalia marcadores individuais da intensidade dessa disfunção, como pressão arterial e frequência cardíaca, o valor preditivo incremental oferecido pela glicemia de admissão adicionada ao escore GRACE é mínimo nesse sentido³⁶

6.1 Limitações

Este estudo tem algumas limitações que devem ser reconhecidas. Primeiro, apenas estudos observacionais foram incluídos devido à falta de ensaios clínicos randomizados publicados sobre o assunto, que intrinsecamente permitem conclusões com menor poder devido ao desenho do estudo. Em segundo lugar, dois dos seis estudos incluídos foram rotulados como de risco moderado de viés, felizmente com uma heterogeneidade baixa e não relevante associada. Portanto, há espaço para a realização de um estudo prospectivo maior sobre esse tema para posterior avaliação do valor prognóstico incremental da glicemia na admissão adicionada ao escore GRACE em pacientes com SCA.

7. CONCLUSÃO

Nesta meta-análise comparando 7 modelos prognósticos de 5435 pacientes de 6 estudos observacionais, a glicemia de admissão adicionada ao escore GRACE não ofereceu um valor preditivo maior em relação à mortalidade no *follow-up* mediano de 365 dias em comparação com o escore GRACE isolado. Esses achados não apoiam o uso rotineiro desse escore preditivo modificado no cenário de eventos coronarianos agudos.

8. CRONOGRAMA

	DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE	DURAÇÃO DA ATIVIDADE
BUSCA SISTEMÁTICA	Realizar busca sistemática nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS e Science Direct. Será utilizada uma combinação de Medical Subject Heading (MeSH) e termos livres seguindo a estratégia PICO.	2 meses
Aplicação de critérios de elegibilidade	Triagem dos artigos e aplicação dos critérios de elegibilidade em consonância com o PRISMA flowchart. Será utilizado o Rayyan.	2 meses
Extração de dados	Definir variáveis a serem extraídas e realizar a extração de dados. Será utilizado o RevMan.	3 meses
Análise e interpretação de dados	Realizar a análise estatística dos dados e a interpretação de dados. Será utilizado o SPSS.	3 meses
Redação do artigo	Redigir a introdução, métodos, resultados, discussão e conclusão do artigo.	4 meses

	1º MÊS	2º MÊS	3º MÊS	4º MÊS	5º MÊS	6º MÊS	7º MÊS	8º MÊS	9º MÊS	10º MÊS	11º MÊS	12º MÊS
ATIVIDADE 01	X	X										
ATIVIDADE 02			X	X								
ATIVIDADE 03					X	X	X					
ATIVIDADE 04							X	X	X			
ATIVIDADE 05									X	X	X	X

9. REFERÊNCIAS

1. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117(12):1610–9.
2. A M Norhammar, L Rydén, K Malmberg. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 1999;22(11):1827–31. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/22/11/1827/448466/10546015.pdf>
3. Stranders I, Diamant M, Rogier ;, Van Gelder E, Spruijt HJ, Twisk JWR, et al. Admission Blood Glucose Level as Risk Indicator of Death After Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes Mellitus. 2004;164:982–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
4. O'Donoghue M, Morrow DA. The future of biomarkers in the management of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Jul;23(4):309–14.
5. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van De Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* [Internet]. 2006;333:1091–4. Available from: www.outcomes.org/grace
6. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global Perspective on Acute Coronary Syndrome. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1959–75.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct;72(18):2231–64.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999–3054.
9. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:4425. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
10. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KAA. Original papers Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: the GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/100/1/11/2258805>
11. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 17];4:4425. Available from: <http://www.>
12. Fabio Angeli, Gianpaolo Reboldi, Cristina Poltronieri, Ludovico Lazzari, Martina Sordi, Marta Garofoli, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from

- mechanisms to prognostic implications. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* [Internet]. 2015;9(6):412–24. Available from: <http://tac.sagepub.com>
13. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(3):978–82.
 14. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3078–86.
 15. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus*. 2022 Jul 10;
 16. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-Induced Hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001 Jan;17(1):107–24.
 17. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015 Dec 19;9(6):412–24.
 18. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a ‘new’ risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005 Feb 1;26(4):328–31.
 19. Ray KK, Cannon CP, Morrow DA, Kirtane AJ, Buross J, Rifai N, et al. Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*. 2007 Mar 23;28(7):806–13.
 20. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Aug;2(8):1282–91.
 21. Qin Y, Qiao Y, Wang D, Tang C, Yan G. Admission Hyperglycemia is Associated with Global Registry of Acute Coronary Events Score and Complications Following Acute Myocardial Infarction During 1-Year Follow-Up. *Angiology* [Internet]. 2021;73(2):165–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/00033197211039915>
 22. Timóteo AT, Papoila AL, Rio P, Miranda F, Ferreira ML, Ferreira RC. Prognostic impact of admission blood glucose for all-cause mortality in patients with acute coronary syndromes: added value on top of GRACE risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2014;3(3):257–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2048872614528858>
 23. Yang J, Song P, Song Y, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, et al. Prognostic value of admission blood glucose level in patients with and without diabetes mellitus who sustain ST segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Crit Care*. 2013;17(5):R218.
 24. de Mulder M, van der Ploeg T, de Waard GA, Boersma E, Umans VA. Admission Glucose Does Not Improve GRACE Score at 6 Months and 5 Years after Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2011;120(4):227–34.
 25. Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Meneveau N, et al. Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Medicine*. 2006 Dec;23(12):1370–6.

26. Correia LCL, Rocha MS, Bittencourt AP, Freitas R, Souza AC, Almeida MC, et al. Does acute hyperglycemia add prognostic value to the GRACE score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clinica Chimica Acta*. 2009 Dec;410(1–2):74–8.
27. Pang S, Miao G, Zhou Y, Du Y, Rui Z, Zhao X. Addition of TyG index to the GRACE score improves prediction of adverse cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 25;9.
28. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727.
29. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):29–35.
30. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091.
31. Ma XT, Shao QY, Li QX, Yang ZQ, Han KN, Liang J, et al. Nutritional Risk Index Improves the GRACE Score Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 16;8.
32. Zhang S, Wan Z, Zhang Y, Fan Y, Gu W, Li F, et al. Neutrophil count improves the GRACE risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):723–8.
33. Liu XJ, Wan ZF, Zhao N, Zhang YP, Mi L, Wang XH, et al. Adjustment of the GRACE score by HemoglobinA1c enables a more accurate prediction of long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome without diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Dec 19;14(1):110.
34. Xiong S, Chen Q, Chen X, Hou J, Chen Y, Long Y, et al. Adjustment of the GRACE score by the triglyceride glucose index improves the prediction of clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Aug 5;21(1):145.
35. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1975 Dec;36(7):938–53.
36. Chen X, Wu H, Li L, Zhao X, Zhang C, Wang WE. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive adverse cardiovascular outcomes in patients with NSTEMI and multivessel disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Dec 26;22(1):568.