



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

ROBERTO MUNIZ FERREIRA

**ELEVAÇÃO DA TROPONINA I APÓS INTERVENÇÕES CORONARIANAS
PERCUTÂNEAS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA NO RIO DE
JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

RIO DE JANEIRO

2016

ROBERTO MUNIZ FERREIRA

**ELEVAÇÃO DA TROPONINA I APÓS INTERVENÇÕES CORONARIANAS
PERCUTÂNEAS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA NO RIO DE
JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores:

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Dra. Lúcia Helena Alvares Salis

RIO DE JANEIRO

2016

ROBERTO MUNIZ FERREIRA

**ELEVAÇÃO DA TROPONINA I APÓS INTERVENÇÕES CORONARIANAS
PERCUTÂNEAS EM DOIS HOSPITAIS DE REFERÊNCIA NO RIO DE
JANEIRO: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Qualificação aprovada em 16 de dezembro de 2016.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Prof. Dr. João Manoel de Almeida Pedroso

Prof. Dr. Mauro Paes Leme de Sá

RESUMO

Introdução: A elevação da troponina I após intervenções coronarianas percutâneas está associada a eventos clínicos adversos a longo prazo. No Brasil, as prevalências de tal complicação nos sistemas público e privado de saúde são pouco conhecidas. Além disso, a identificação de potenciais fatores de risco poderá contribuir para a sua prevenção.

Objetivos: Definir a prevalência e o prognóstico relacionados à elevação da troponina I após angioplastias coronarianas (AC) eletivas entre 2013 e 2014 e os fatores de risco associados, em dois hospitais de referência em cardiologia no Rio de Janeiro.

Métodos: Pacientes consecutivos submetidos à AC eletiva entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014 foram avaliados retrospectivamente em um hospital público e outro privado no Rio de Janeiro. Somente pacientes com aferição da troponina I após o procedimento foram incluídos. Aqueles com infarto até 2 semanas antes do procedimento, sepse, câncer em atividade, cirurgia não cardíaca recente e internação prolongada foram excluídos. Características clínicas, angiográficas e associadas à intervenção foram registradas e relacionadas com a ocorrência de qualquer elevação enzimática, elevações ≥ 5 vezes o limite de normalidade e com a letalidade em 1 ano. Os achados de ambos os hospitais foram comparados entre si.

Resultados: 1,375 procedimentos foram realizados na instituição pública e 158 na privada durante o período estudado, dos quais 1,093 foram excluídos de acordo com os critérios previamente estabelecidos. Um total de 440 procedimentos realizados em 414 pacientes individuais foram incluídos na análise. A média de idade da população foi de 64,6 anos (DP ± 11) e houve predomínio do sexo masculino (71,8%). O percentual de qualquer elevação da troponina I foi 74,1% entre todas as intervenções, sendo 78,1% no hospital público e 62,5% no privado ($p=0,001$). Elevações ≥ 5 vezes a normalidade ocorreram em 41,1% dos casos. Idade ≥ 70 anos, sexo feminino, uso prévio de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRA), implante de múltiplos stents e realização do procedimento no hospital público estiveram associados à elevação enzimática. Uso prévio de aspirina ou de terapia hipoglicemiante foram fatores protetores. A letalidade em 1 ano foi de 5,3%, sem diferença significativa entre os hospitais. Uma relação dose-resposta foi observada

entre o grau de elevação enzimática e a letalidade em 1 ano, que chegou a 8,19% nos casos de elevações ≥ 5 vezes a normalidade. Hemoglobina < 11 mg/dl e creatinina $> 1,3$ mg/dl após a intervenção foram preditores independentes de óbito. A sobrevivência de pacientes univasculares ou com hemoglobina normal após o procedimento foi significativamente pior na vigência de elevações enzimáticas ≥ 5 vezes a normalidade (logrank: $p=0,023$ e $0,046$, respectivamente).

Conclusão: A elevação da troponina I pós-AC é uma complicação frequente, mesmo quando o procedimento é realizado em instituições de referência. Idade avançada, uso prévio de iECA ou BRA, implante de múltiplos stents e realização do procedimento em hospital público foram preditores independentes de elevação, enquanto o uso de aspirina ou de terapia hipoglicemiante tiveram um efeito protetor. A letalidade em 1 ano foi progressivamente maior de acordo com a presença de elevação enzimática. Tais resultados reforçam a necessidade de indicação criteriosa da AC e da adoção de medidas preventivas para reduzir complicações durante o procedimento.

Palavras-chave: Doença das coronárias; Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea; Infarto do Miocárdio; Troponina I.

ABSTRACT

Introduction: Troponin I elevation after percutaneous coronary interventions (PCI) is associated with adverse long term clinical events. In Brazil, the prevalence of such a complication is unknown in both the public and private health systems. Also, the identification of potential risk factors could contribute to the adoption of preventive measures.

Objectives: To define the prevalence and prognosis associated with troponin I elevation after elective PCI and the related risk factors, in two reference cardiology hospitals in Rio de Janeiro between 2013 and 2014.

Methods: Consecutive patients submitted to elective PCI between January 2013 and December 2014 were retrospectively analyzed in a public and private hospital in Rio de Janeiro. Only patients with troponin measurements after the procedure were included. Those with myocardial infarction in preceding two weeks, sepsis, active cancer, recent surgery or prolonged hospitalization were excluded. Clinical, angiographic and procedural characteristics were recorded and correlated with any or ≥ 5 times troponin elevation, as well as one year lethality. The results of both hospitals were compared.

Results: 1,375 procedures were performed in the public institution and 158 in the private hospital during the study period, of which 1,093 were excluded according to the previously defined criteria. A total of 440 interventions, performed in 414 individual patients, were included in the analysis. Mean age was 64,6 years (SD ± 11) and there was a predominance of male subjects (71,8%). The percentage of any troponin elevation was 74,1% among all the procedures, and was 78,1% in the public hospital and 62,5% in the private ($p=0,001$). Elevations ≥ 5 times the normal limit occurred in 41,1% of cases. Age ≥ 70 years, female sex, previous use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin II receptor blockers (ARB), multiple stent implantation and undergoing the procedure in the public hospital were associated with enzyme elevation. Previous aspirin or hypoglycemic therapy use were protective factors. One year lethality was 5,3%, without a significant difference between the hospitals. A dose-response relationship was observed between the degree of enzyme elevation and 1 year lethality, which was as high as 8,19% among those with values ≥ 5 times the normal limit. Hemoglobin < 11 mg/dl

and creatinine $>1,3$ mg/dl after the intervention were independent predictors of death. Survival of patients with obstruction in only 1 vessel or with normal post-procedural hemoglobin was significantly worse in the presence of ≥ 5 times enzyme elevation (logrank: $p=0,023$ e $0,046$, respectively).

Conclusion: Troponin I elevation after PCI is a frequent complication, even when the procedure is undergone in reference hospitals. Advanced age, previous ACEi or ARB use, multiple stent implantation and performing the intervention in a public hospital were independent predictors of this outcome, whereas aspirin or hypoglycemic therapy use were protective factors. One year lethality was progressively higher with greater levels of troponin elevation. These results underscore the necessity of careful patient selection for PCI, as well as the adoption of preventive measures to reduce the frequency of procedural complications.

Keywords: Coronary Disease; Angioplasty, Balloon, Coronary; Myocardial Infarction; Troponin I.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Fluxograma geral do estudo.....	38
Figura 2 - Fluxograma de procedimentos e pacientes no Instituto Nacional de Cardiologia, de acordo com os critérios previamente estabelecidos.....	41
Figura 3 - Fluxograma de procedimentos e pacientes no Hospital Samaritano, de acordo com os critérios previamente estabelecidos.....	42
Figura 4 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os pacientes com e sem aferição de troponina pós-procedimento, no Instituto Nacional de Cardiologia.....	43
Figura 5 - Diagnósticos de internação hospitalar entre os 440 procedimentos estudados no Instituto Nacional de Cardiologia e Hospital Samaritano.....	44
Figura 6 - Medianas de troponina I pré e pós-procedimento.....	47
Figura 7 - Mediana da troponina I pós-procedimento de acordo com o número de vasos abordados e stents implantados.....	51
Figura 8 - Tratamento hipoglicemiante e mediana da troponina pós-procedimento entre diabéticos e não-diabéticos.....	52
Figura 9 - Níveis de troponina pós-procedimento e letalidade em 1 ano.....	53
Figura 10 - Hemoglobina pós-procedimento de acordo com a ocorrência de óbito em 1 ano.....	53
Figura 11 - Probabilidade de óbito em 1 ano de acordo com a idade e nível de hemoglobina pós-procedimento.....	55
Figura 12 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com elevações de troponina pós-procedimento.....	56
Figura 13 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a idade, presença de diabetes e níveis de hemoglobina e creatinina após o procedimento.....	57
Figura 14 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e elevações de troponina ≥ 5 vezes o percentil 99 em pacientes com hemoglobina pós-procedimento ≥ 11 mg/dl ou lesão de 1 vaso.....	58
Figura 15 - Complicações per e pós-procedimento e relação com níveis de troponina.	59
Figura 16 - Prevalência de elevação de troponinas T ou I em três níveis de corte no INC/HS e literatura.....	64

Figura 17 - Prevalência de elevação de troponinas T ou I e letalidade em 1 ano no INC/HS e literatura.....	68
--	----

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Classificação clínica dos diferentes tipos de infarto agudo do miocárdio – ESC/ACCF/AHA/WHF 2007.....	22
Tabela 2 - Prevalência e prognóstico de qualquer elevação de troponina após angioplastias coronarianas eletivas.....	31
Tabela 3 - Prevalência e prognóstico de qualquer elevação de troponina após angioplastias coronarianas eletivas no Brasil.....	32
Tabela 4 - Características clínicas e prognóstico de acordo com a aferição de troponina pós-procedimento no Instituto Nacional de Cardiologia.....	43
Tabela 5 - Características clínicas, laboratoriais e angiográficas dos pacientes com troponina aferida de acordo com o hospital.....	46
Tabela 6 - Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com qualquer elevação enzimática acima do percentil 99 entre os pacientes com a informação registrada.....	48
Tabela 7 - Preditores independentes de qualquer elevação enzimática acima do percentil 99.....	49
Tabela 8 - Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com elevações enzimáticas ≥ 5 vezes o percentil 99 entre os pacientes com a informação registrada.....	50
Tabela 9 - Preditores independentes de elevações enzimáticas ≥ 5 vezes o percentil 99.....	51
Tabela 10 - Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com a letalidade em 1 ano entre os pacientes com a informação registrada.....	54
Tabela 11 - Preditores independentes de letalidade em 1 ano.....	56
Tabela 12 – Incidência intra-hospitalar das principais complicações.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Aspirina
AC	Angioplastia Coronariana
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BB	Betabloqueadores
BCC	Bloqueadores de Canais de Cálcio
BRA	Bloqueadores de Receptor de Angiotensina II
CK	Creatinofosfoquinase
Cor	Coronariana
Cr	Creatinina
CV	Coeficiente de Variação
CVE	Cardioversão Elétrica
DC	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Melitus
DP	Desvio Padrão
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HGB	Hemoglobina
Hipo	Hipoglicemiantes orais
HS	Hospital Samaritano
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMC	Índice de Massa Corporal
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
Ins	Insulina
IR	Insuficiência Renal
LDH	Lactato Desidrogenase
MP	Marcapasso
NC	Não-Cardíaca
NI	Não Informado
NND	Número Necessário Para Causar Dano
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Parada Cardiorrespiratória
RJ	Rio de Janeiro
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase Oxalacética
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>

TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
WHF	<i>World Health Federation</i>

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução e Revisão da Literatura.....	14
1.1 Variações temporais do uso dos procedimentos cardiovasculares de alta complexidade.....	14
1.2 As complicações dos procedimentos percutâneos.....	15
1.3 A lesão miocárdica isquêmica.....	17
1.4 Os marcadores de necrose miocárdica.....	18
1.5 A definição de infarto agudo do miocárdio.....	21
1.6 A lesão miocárdica pós-angioplastia coronariana: mecanismos e fatores associados.....	25
1.7 Prevalência e valor prognóstico da elevação enzimática pós-angioplastia coronariana.....	28
2. Justificativa.....	33
3. Objetivos.....	35
4. Métodos.....	36
4.1 Modelo de estudo.....	36
4.2 População de estudo.....	36
4.3 Identificação dos pacientes.....	36
4.4 Fontes de coleta de dados.....	36
4.5 Critérios de inclusão.....	36
4.6 Critérios de exclusão.....	36
4.7 Descrição do estudo.....	37
4.7.1 Locais.....	37
4.7.2 Identificação dos pacientes e coleta de dados.....	37
4.8 Desfechos.....	39
4.9 Análise estatística.....	39
4.10 Aspectos éticos.....	40
5. Resultados.....	41
6. Discussão.....	60
7. Limitações.....	72
8. Conclusões.....	74
9. Considerações Finais.....	75
10. Bibliografia.....	78
11. Anexos	
11.1 Anexo I – Aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa.....	85
11.2 Anexo II – Instrumento de coleta de dados.....	91
11.3 Anexo III – Instruções de preenchimento do instrumento de coleta de Dados.....	95

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Há muitos anos as doenças cardiovasculares (DC) lideram as estatísticas de causas de morte em todo mundo apesar de todos os avanços já alcançados pela medicina tanto na área de prevenção quanto de tratamento. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012 as DC foram responsáveis por 17,5 milhões de mortes em todo o mundo, das quais a maior parte foi por doenças isquêmicas do coração (7,4 milhões). Embora este grupo de doenças seja a principal causa de morte entre países desenvolvidos e emergentes, mais de 75% de todos estes óbitos ocorrem em países de baixa e média renda.¹ No Brasil os dados são semelhantes, com as doenças do aparelho circulatório ocupando o topo da lista de mortalidade e tendo sido responsáveis por quase 340 mil mortes somente no ano de 2013. Deste total, mais de 38 mil ocorreram no estado do Rio de Janeiro (RJ), onde este grupo de doenças também lidera as estatísticas de óbitos.² Até 2030, a projeção feita pela OMS é de que quase 24 milhões de pessoas irão falecer anualmente por consequência destas enfermidades, principalmente por doenças cardíacas e cerebrovasculares.¹

1.1 - Variações temporais do uso dos procedimentos cardiovasculares de alta complexidade

Nos últimos 30 anos, um aumento progressivo do número de procedimentos diagnósticos e terapêuticos de alta complexidade relacionados às doenças cardiovasculares vem ocorrendo em todo o mundo. Segundo a American Heart Association (AHA), cerca de 1,32 milhões de coronariografias (CAT), 1,27 milhões de angioplastias coronarianas (AC) e 469 mil cirurgias de revascularização (CRVM) foram realizadas nos Estados Unidos (EUA) somente em 2005.³ Isto correspondeu a um aumento de 342% na taxa anual de procedimentos diagnósticos naquele país desde 1979. Em relação às angioplastias o aumento relativo entre 1988 e 2003 foi ainda maior, ficando em torno de 432%.⁴ Entretanto, embora tenha ocorrido uma expectativa de que o valor anual total poderia chegar a 3 milhões de procedimentos diagnósticos em pouco tempo, tem sido observada nos EUA uma redução do número de coronariografias desde o ano 2000 e angioplastias desde 2006.^{5,6} Em 2010, foram realizadas nesse país cerca de 1,03 milhões de coronariografias, 955 mil angioplastias e 397 mil cirurgias.⁷ Esta tendência pode ter sido consequência de estudos publicados na segunda metade da década que não demonstraram uma redução de mortalidade ou infarto em pacientes estáveis submetidos à angioplastia.^{8,9} Apesar de dados mais recentes sugerirem que houve pouca mudança em relação ao percentual de pacientes submetidos a intervenções coronarianas nos EUA que estão em tratamento clínico otimizado, a

quantidade de pacientes que não foram encaminhados para estes procedimentos por causa destas novas evidências ainda permanece incerta.¹⁰ A necessidade de contenção de gastos devido à incipiente crise econômica na época também pode ter contribuído para esta redução.

No Sistema Único de Saúde (SUS) foram realizados em regime ambulatorial no ano de 2015 cerca de 132 mil cateterismos cardíacos, enquanto em 2000 este valor era de apenas 20 mil, o que representa um acréscimo de 560% em 15 anos.¹¹ Este aumento foi mais expressivo a partir de 2003, quando o número de procedimentos quase triplicou em relação ao ano anterior, principalmente por causa de uma maior participação do sistema privado como prestador de serviços ao SUS. O número de angioplastias também vem progredindo no país, tendo passado de 36 mil em 2005 para mais de 66 mil em 2015, correspondendo a um incremento de 83% em 10 anos.¹² No estado do RJ o número de cateterismos cardíacos aumentou de cerca de mil procedimentos em 2003 para mais de 10,6 mil em 2015, representando um acréscimo de 960% em 12 anos. As angioplastias vêm seguindo a mesma tendência, passando de 1,9 mil procedimentos em 2005 para mais de 4,1 mil em 2015, o que equivale a uma diferença próxima de 115% entre os dois períodos.^{11,12} O crescimento constate do número destes procedimentos no país e no estado do RJ na última década contrasta com a tendência mais recente de queda observada nos EUA.

1.2 - As complicações dos procedimentos percutâneos

O crescimento do número de procedimentos realizados também tem tornado cada vez mais relevante a análise das suas complicações. A letalidade intra-hospitalar média do cateterismo cardíaco diagnóstico nos EUA tem se mantido constante nos últimos anos. Entre 2004 e 2011, o seu valor permaneceu estável em 0,9%, percentual próximo da letalidade de 1,13% verificado na AC também em 2011.^{3,6} Este dado corresponde a quase 10 mil mortes anuais diretamente relacionadas ao exame, das quais cerca de 4 mil teriam ocorrido em pacientes sem doença coronariana obstrutiva. Apesar de a quantidade de procedimentos ter caído nos últimos anos nos EUA, o número de mortes anuais associadas aos procedimentos diagnósticos tem permanecido próximo de 10 mil.

No Brasil, estes dados ainda não estão disponíveis, mas se a letalidade for semelhante à estadunidense, o número total de mortes intra-hospitalares por ano ficaria em torno de 1180, onde cerca de 700 seriam somente em pessoas com um exame normal. Além disso, em 2015 a letalidade relacionada somente às angioplastias eletivas sem implante de prótese intraluminal no

SUS foi de 5,73%. Nos procedimentos em que foram realizados implantes de próteses coronarianas, a letalidade foi de 1,49% para uma prótese e de 2,91% para duas.¹² As letalidades das angioplastias sem prótese e com implante de 2 próteses foram maiores do que a letalidade anual de pacientes com doença coronariana estável tratados clinicamente (1,4%) em cerca de 4 e 2 vezes, respectivamente.¹³

Existem ainda as complicações que não levam a morte, mas que trazem grande morbidade ao paciente, e aumentam o tempo e os gastos da internação. Entre eles, os mais importantes são: nefropatia por contraste, complicações vasculares, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), perfuração coronariana, perfuração do ventrículo e arritmias, que juntos podem alcançar uma prevalência de no mínimo 11,5%.¹⁴ Além disso, é importante destacar os malefícios da exposição à radiação, principalmente entre os pacientes mais jovens e que são pouco estudados na literatura médica. Vale mencionar também que os acidentes vasculares cerebrais relacionados aos procedimentos percutâneos tendem a ser subdiagnosticados pela maioria dos estudos, devido ao elevado percentual de embolia silenciosa, que pode chegar a até 15% nas coronariografias diagnósticas, segundo trabalhos com ressonância magnética.¹⁵

Embora estes dados já sejam preocupantes, é importante ressaltar que a estimativa correta destas complicações pode ser prejudicada por diversos fatores. Ethgen e col. encontraram que cerca de 20% dos ensaios clínicos que envolveram stents no contexto da AC entre 2003 e 2008 não forneceram informações sobre eventos cardiovasculares. Este mesmo trabalho mostrou também que somente 23% dos estudos relataram complicações diretamente relacionadas aos procedimentos, como hemorragias. Por último, mais de 20% dos ensaios não relataram o tempo de acompanhamento dos pacientes e em apenas 4% deles esta variável foi superior a 1 ano.¹⁶

A adoção de critérios diagnósticos diferentes para as estas complicações entre os diversos estudos que abordam o tema, é outro fator que contribui para a subestimativa destes eventos. Isto fica claro para o caso do IAM associado à angioplastia, cuja prevalência na literatura pode oscilar entre 3,6 e 48,8%.¹⁷ Esta variação depende do tipo de marcador de necrose miocárdica utilizado e o valor acima do qual o diagnóstico de infarto é estabelecido. Estes valores são arbitrariamente definidos pelos autores, uma vez que o significado fisiopatológico de qualquer elevação enzimática acima do valor de referência seja de dano ao miocárdico.¹⁸

1.3 - A lesão miocárdica isquêmica

A injúria miocárdica pode ocorrer em diversos contextos clínicos diferentes que apresentam fisiopatologias distintas. O mecanismo mais comum é a isquemia, mas também pode ser inflamatório, imunológico, traumático, tóxico ou misto. A isquemia miocárdica ocorre quando o fornecimento de oxigênio aos miócitos não é suficiente para suprir a sua demanda metabólica, seja porque esta se torna muito elevada ou porque o provimento é deficiente.

As repercussões da isquemia sobre o miocárdio começam alguns segundos após o seu início. Há uma interrupção do metabolismo aeróbico e início da glicólise anaeróbica, além da perda de potássio para o meio extracelular e a redução da contratilidade miocárdica para reduzir a demanda energética. O metabolismo anaeróbico não é suficiente para produzir uma quantidade adequada de ATP para manter o funcionamento normal do miocárdio. Assim, em poucos minutos esta produção já começa a diminuir e a sua reserva não ultrapassa 1 hora. Porém, logo nos primeiros minutos deste processo, os produtos do metabolismo aeróbico, como o lactato e a adenosina, se acumulam dentro dos miócitos e também vazam para o meio extracelular. O acúmulo intracelular destas substâncias osmoticamente ativas resulta em edema celular e caracteriza uma fase ainda reversível da isquemia.¹⁹

A privação prolongada de ATP é o principal responsável pelos danos irreversíveis que ocorrem com a progressão da isquemia miocárdica. Além das alterações metabólicas que são observadas nesta fase de irreversibilidade, como a cessação da glicólise anaeróbica e a queda do pH intracelular, distorções estruturais específicas também se instalam progressivamente. Entre estas, as mais importantes são a piora do edema celular e danos marcantes à estrutura das mitocôndrias e da membrana celular. O acometimento desta membrana é reconhecido como o marco estrutural da lesão isquêmica irreversível, e é caracterizado por alterações anatômicas que acabam permitindo a saída de macromoléculas do meio intracelular para o extracelular. Esta perda de macromoléculas intracelulares ocorre em poucas horas após o início da isquemia miocárdica, e é seguida em pouco tempo pelas características morfológicas do infarto. Da mesma forma, eletrólitos presentes em altas concentrações no meio extracelular, como o sódio e cálcio, entram nas células danificadas e contribuem ainda mais para o processo de lesão.¹⁹

A necrose completa de toda a área afetada pela isquemia demora no mínimo 4 horas, pois depende de diversos fatores como a presença de circulação colateral, o nível de sensibilidade dos miócitos à isquemia e da magnitude relativa da privação de fluxo. Este último fator está

intimamente relacionado à demanda metabólica do miocárdio e com a forma de comprometimento do fluxo, podendo ser constante ou intermitente. Estas variáveis determinarão a extensão da necrose, podendo ser classificada de acordo com o percentual do miocárdio ventricular esquerdo acometido em microscópica (necrose focal), pequena (<10%), moderada (10-30%) ou grande (>30%).¹⁸

Histopatologicamente, o IAM pode ser classificado ainda em agudo, em cicatrização ou cicatrizado. Na fase aguda, predomina a presença de um infiltrado polimorfonuclear, que é substituído por mononucleares e fibroblastos na fase de cicatrização. A ausência de um infiltrado celular e presença de fibrose define a fase cicatrizada do processo, que demora até 6 semanas para se estabelecer. Porém, a reperfusão da área acometida poderá alterar esta evolução tanto do ponto de vista micro quanto macroscópico, dependendo da fase evolutiva em que a reperfusão ocorreu.¹⁸

1.4 - Os marcadores de necrose miocárdica

Embora experimentalmente já tenha sido sugerido, mesmo que de forma controversa em modelos não humanos, que os miócitos podem liberar macromoléculas intracelulares ainda na fase de reversibilidade da isquemia, a mensuração de enzimas cardíacas no sangue periférico deve ser interpretada como um sinal de necrose miocárdica. Mesmo com os métodos mais sensíveis disponíveis atualmente, a identificação destas enzimas, tanto de origem mitocondrial quanto do aparelho contrátil do cardiomiócito, só é possível após a sua liberação em grandes quantidades pelas células danificadas. Desta forma, não há como este processo ocorrer sem a presença de pelo menos uma pequena área de necrose.¹⁹

Até hoje não existe um marcador enzimático de necrose miocárdica isento de limitações. No entanto, algumas características devem sempre ser almejadas para que ele seja clinicamente útil. Entre elas, vale destacar a necessidade de o marcador estar presente em altas concentrações exclusivamente no miocárdio; possuir uma elevada sensibilidade e especificidade; elevar-se rapidamente no sangue após uma injúria miocárdica; permanecer elevado dias após a necrose; apresentar correlação com a extensão do IAM; estar disponível para aferição em ensaios rápidos e baratos; e apresentar um valor prognóstico.²⁰

Karmen e colaboradores foram os primeiros a relatarem uma elevação enzimática anormal, especificamente a transaminase oxalacética (TGO), em pacientes com IAM. No início da década de 1960, foram desenvolvidos ensaios para a mensuração das enzimas lactato

desidrogenase (LDH) e creatinofosfoquinase (CK). A CK progressivamente se tornou a enzima de escolha devido à sua ascensão mais rápida no sangue. Entretanto, a baixa especificidade dos ensaios que medem apenas a atividade desta enzima no sangue para identificar lesões miocárdicas levou à necessidade de utilizá-la somente quando associada a outros marcadores de maior acurácia, como a isoenzima CK-MB e as troponinas. A mioglobina também foi utilizada durante vários anos desde a década de 1970, principalmente devido a sua elevada sensibilidade para diagnosticar necrose miocárdica ainda numa fase precoce do IAM (entre 1 e 2 horas). Porém, assim como a CK total, a sua baixa especificidade para lesões cardíacas tem limitado a sua utilização como um marcador de rotina.²¹

A CK apresenta duas subunidades, M e B, que compõem os três principais grupos de isoenzimas CK-MM, CK-MB e CK-BB. A atividade enzimática destas três isoenzimas juntas representa a atividade da CK total. A CK-MM está presente na musculatura estriada e cardíaca, onde representa cerca de 97% e 80% da atividade da CK total, respectivamente. A CK-BB é encontrada essencialmente no cérebro, bexiga e sistema gastrointestinal. A CK-MB é uma enzima predominantemente do músculo cardíaco, onde ela compõe cerca de 20% da atividade total da CK. Poucas quantidades também podem ser encontradas nos músculos estriados. Mesmo assim, a aferição da atividade da CK-MB apresenta maior especificidade do que a CK total para o diagnóstico de IAM.^{20,21}

As atividades da CK total e da CK-MB apresentam uma cinética semelhante, aumentando no sangue após cerca de 4 horas depois da injúria. Em seguida, os níveis alcançam um pico após 12 a 24h e normalizam em até 72 horas.²⁰ No entanto, há alguns anos a atividade da CK-MB foi substituída pela aferição da CK-MB massa, método que utiliza a técnica de anticorpos monoclonais para identificar diretamente a enzima no sangue, e por isso apresenta melhor acurácia e aferição mais precoce no contexto do IAM. Por outro lado, este ganho em sensibilidade também acabou revelando elevações da CK-MB associadas a lesões musculares esqueléticas e assim aumentou o percentual de falso-positivos para lesões miocárdicas, que pode chegar a até 20% em pacientes com insuficiência renal.²² Desta forma, ainda era evidente a necessidade de marcadores ainda mais sensíveis e específicos. Neste contexto, os primeiros ensaios para aferição das troponinas surgiram já no final dos anos 1980.

As troponinas fazem parte do complexo proteico que compõe a estrutura contrátil dos miócitos cardíacos e estriados, junto com a actina, miosina e tropomiosina. Existem três

subunidades de troponinas: C, I e T. A troponina C é responsável pela ligação do complexo a íons de cálcio, enquanto a troponina I (TnI) inibe a interação entre a actina e miosina e a troponina T (TnT) liga-se a tropomiosina. Toda esta estrutura é responsável por regular a interação entre a actina e miosina, que constitui o principal fenômeno associado à contração muscular.^{23,24} Além disso, as sequências de aminoácidos das TnI e TnT de origem esquelética e cardíaca são distintas, o que possibilita a sua diferenciação através de ensaios que utilizam anticorpos monoclonais, o que já é possível desde o início dos anos 1990.^{21,23} Portanto, estas enzimas são extremamente representativas de lesões de origem exclusivamente miocárdicas, não havendo diferenças significativas do ponto de vista clínico entre elevações da TnI e TnT.

Assim como a CK-MB, as troponinas são marcadores relativamente tardios de necrose miocárdica, apresentando baixa sensibilidade nas primeiras 4 horas do IAM.²⁰ Entretanto, após cerca de 6 horas a sensibilidade alcança quase 100% e seus níveis permanecem elevados por até 7 dias, no caso da TnI, ou 14 dias considerando-se a TnT. Por este motivo, a recomendação mais utilizada é de aferir estas enzimas na admissão hospitalar e em seguida 6 a 9 horas após o início dos sintomas. Ao contrário da sensibilidade, a sua especificidade não varia ao longo do tempo, chegando a até 98% de acordo com alguns estudos.²⁴

Muitos ensaios diferentes e com valores de normalidade distintos já foram desenvolvidos para a mensuração das troponinas séricas. Isto é válido principalmente para a TnI, uma vez que somente um fabricante produz o kit que mede a TnT.²⁵ Assim, visando padronizar a interpretação de elevações destas enzimas no diagnóstico de infarto, a definição universal de IAM publicada em 2007 e atualizada em 2012, preconizou que somente aumentos acima do percentil 99 do limite superior da normalidade para o ensaio utilizado seria considerado significativo.^{18,26} Ainda assim, esta recomendação só começou a ser realmente obedecida após o advento dos ensaios de alta sensibilidade, que permitem a detecção de valores séricos aproximadamente 10 vezes menores do que os convencionais.²⁴ Desta forma, mesmo com menos de 1g de tecido miocárdico necrosado já é possível detectar uma elevação sanguínea das troponinas.²⁰ Diversos trabalhos demonstraram que este ganho em sensibilidade, que não foi acompanhado de uma perda em especificidade, permite diagnosticar casos de IAM ainda nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas. Nesta fase, a sensibilidade destes novos ensaios, considerando cortes acima do percentil 99 do limite superior, ultrapassa 90%.²⁴

Embora a elevação das troponinas séricas seja um marcador de lesão miocárdica, muitos mecanismos diferentes podem estar envolvidos e não somente a isquemia. Outras condições clínicas não associadas a obstruções coronarianas também podem ser acompanhadas de aumentos nos níveis destas enzimas devido a danos diretos ou indiretos aos cardiomiócitos. Entre elas, vale destacar os seguintes diagnósticos: insuficiência cardíaca descompensada, trauma cardíaco, embolia pulmonar, miocardite, sepse, acidente vascular cerebral, arritmias com ou sem cardioversão elétrica, intoxicações exógenas, miocardiopatias primárias ou secundárias, reanimação cardiopulmonar e crises epiléticas.²⁷ A insuficiência renal também está associada a elevações das troponinas T e I, embora por mecanismos não completamente esclarecidos. O comprometimento da depuração renal das enzimas, interferências na leitura do ensaio e a lesão miocárdica subjacente são as hipóteses mais prováveis.²³

Além disso, existem situações onde a elevação é realmente um resultado falso positivo, não havendo lesão miocárdica associada. Neste contexto, além de problemas com o próprio ensaio utilizado, os mecanismos envolvidos mais frequentemente associados ao paciente são: a interferência de anticorpos heterófilos IgG que reconhecem a porção Fc dos anticorpos monoclonais presentes no ensaio, a presença do fator reumatóide e a formação de macroenzimas no soro, geralmente associadas a doenças autoimunes e hepáticas.²⁷

1.5 - A definição de infarto agudo do miocárdio

Durante muitos anos o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio não apresentava uma definição clara e padronizada, dependendo apenas de uma sintomatologia clínica compatível associada a alterações eletrocardiográficas e/ou enzimáticas. Esta metodologia diagnóstica foi utilizada por muito tempo até mesmo pela OMS em estudos de prevalência da doença.²⁸ Entretanto, à medida que marcadores mais sensíveis de necrose miocárdica foram sendo descobertos, foi necessário estabelecer critérios mais rigorosos para o diagnóstico de IAM. Neste sentido, desde 1999 já foram elaboradas três definições universais da doença, com a participação de diversos profissionais de vários países diferentes.

Em 2000, foi publicado o primeiro consenso sobre a definição de IAM, formulado em conjunto pela “European Society of Cardiology” (ESC) e “American College of Cardiology” (ACC). Além de evidências histopatológicas compatíveis, este documento considerava como um IAM a ocorrência de uma elevação e queda de marcadores enzimáticos, como as troponinas e/ou CK-MB, associada à presença de pelo menos um dos seguintes achados: sintomas isquêmicos;

ondas “q” patológicas ou alterações dinâmicas do segmento ST no eletrocardiograma (ECG); ou no contexto de alguma intervenção coronariana. Especificamente em relação aos eventos pós-AC, os autores reconheceram que neste cenário um aumento de enzimas cardíacas acima do limite de normalidade é indicativo de morte celular secundária a isquemia e por isso qualquer elevação deveria ser diagnosticada como um IAM. Já era enfatizado também que estes indivíduos apresentavam um prognóstico pior do que os outros que mantinham níveis enzimáticos normais após as intervenções.²⁸

Em 2007, a segunda edição do consenso contou com a participação da “American Heart Association” (AHA) e “World Heart Federation” (WHF), além da ESC e ACC. Ele reconhecia que o termo “infarto do miocárdio” refletia a morte de cardiomiócitos secundária à isquemia, resultante de um desequilíbrio de oferta e demanda de fluxo sanguíneo miocárdico. Dentro deste conceito, foram estabelecidos 5 tipos principais de IAM de acordo com o contexto clínico no qual a isquemia poderia ocorrer, como mostra a tabela 1. Esta classificação era dinâmica e um mesmo paciente poderia apresentar mais de um tipo de infarto ao mesmo tempo, ou evoluir com um tipo diferente num momento posterior.¹⁸

Tabela 1: Classificação clínica dos diferentes tipos de infarto agudo do miocárdio – ESC/ACCF/AHA/WHF 2007¹⁸

Tipo	Características
1	IAM espontâneo relacionado à isquemia por um evento coronariano primário. Ex: erosão ou ruptura de placa aterosclerótica.
2	IAM relacionado à isquemia por aumento da demanda ou redução da oferta de oxigênio ao miocárdico. Ex: anemia.
3	Morte Súbita Cardíaca
4a	IAM associado à angioplastia coronariana
4b	IAM associado à trombose de stent coronariano
5	IAM relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica

ESC - European Society of Cardiology; ACCF – American College of Cardiology Foundation; AHA – American Heart Association; WHF – World Heart Federation; IAM – infarto agudo do miocárdio; Ex – exemplo.

A formulação desta classificação possibilitou que os critérios diagnósticos de infarto fossem adaptados para cada situação clínica específica, minimizando o erro associado a diagnósticos inadequados. Além disso, este consenso foi claro em relação à adoção preferencial

da troponina como o marcador miocárdico utilizado no processo diagnóstico. Para os infartos dos tipos 1 e 2 seria necessária uma elevação, com ou sem queda associada, dos marcadores de necrose miocárdicos, com no mínimo uma medida acima do percentil 99 do limite superior do ensaio. Além deste achado, seria fundamental a presença de evidências de isquemia miocárdica como sintomas, alterações eletrocardiográficas compatíveis, mudanças em exames de imagem sugestivas de perda de miocárdio viável ou um novo distúrbio segmentar da contratilidade.¹⁸

O infarto tipo 3 constituía o mais difícil de ser diagnosticado, uma vez que envolveria a ocorrência de uma morte súbita presumivelmente de etiologia cardíaca primária, antes de haver um aumento dos marcadores séricos de necrose miocárdica. Eventualmente, poderiam ser observados sintomas sugestivos de isquemia, alterações eletrocardiográficas supostamente novas e/ou a presença de um trombo intracoronariano na coronariografia ou necropsia. Em relação ao tipo 4a, o consenso já reconhecia que qualquer elevação de troponina acima do percentil 99 do limite superior já seria indicativo de necrose miocárdica, embora o diagnóstico de IAM só pudesse ser feito com elevações acima de 3 vezes este limite. O tipo 4b se comportaria clinicamente como o tipo 1, mas a oclusão coronariana seria consequência de uma trombose de stent.¹⁸

Por último, assim como o tipo 4a, no tipo 5 o nível de elevação enzimática seria fundamental para definir o diagnóstico de IAM, embora elevações menores também fossem reconhecidas como indicativas de necrose. Entretanto, no caso da cirurgia de revascularização esta elevação teria que ser acima de 5 vezes o percentil 99 e necessariamente associada a outros achados. Estes poderiam ser novas ondas “q” ou bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma, nova oclusão angiograficamente demonstrada do enxerto coronariano ou vaso nativo, ou evidência em exame de imagem de nova perda de miocárdio viável. Em qualquer situação, achados patológicos compatíveis com IAM na necropsia também fechariam o diagnóstico.¹⁸

O consenso de 2007 também definiu critérios para o diagnóstico de um IAM prévio. A presença de qualquer um dos seguintes achados selaria o diagnóstico: ondas “q” patológicas novas no eletrocardiograma com ou sem a presença de sintomas; evidências em exames de imagem de perda regional de miocárdio viável, sem um causa não isquêmica compatível; ou achados patológicos de um infarto cicatrizado.¹⁸

Em 2012, foi publicada uma atualização do documento de 2007, com a participação das mesmas entidades especializadas em cardiologia. Este consenso ainda é a referência nos dias de hoje e apresentou diversas mudanças em relação aos critérios diagnósticos dos diferentes tipos de IAM, embora a sua classificação e a caracterização de um infarto antigo tivessem sido mantidas. Primeiramente, a presença de um trombo intracoronariano na coronariografia ou necropsia foi retirada como critério do infarto tipo 3 e passou a ser incorporada entre os achados que necessariamente teriam que estar associados à elevação enzimática nos tipos 1 e 2.²⁶

Da mesma forma, para caracterizar o evento tipo 3 basta a ocorrência de sintomas sugestivos de isquemia na presença de alterações eletrocardiográficas compatíveis, antes da ocorrência da morte súbita. Nestes casos, geralmente não há tempo hábil para ocorrer a elevação enzimática no sangue ou mesmo para coletar amostras para a aferição de tais marcadores. Além disso, foi elaborada uma melhor caracterização do IAM tipo 4b, estabelecendo a ocorrência de trombose de stent na coronariografia ou necropsia como um achado essencial para selar o diagnóstico na presença de elevação enzimática.²⁶

Entretanto, a redefinição dos eventos relacionados aos procedimentos percutâneos e cirúrgicos talvez tenha sido a mudança mais expressiva do novo consenso. De acordo com esta publicação, não basta apenas a elevação enzimática após o procedimento acima de um nível pré-definido para caracterizar o diagnóstico. Também são necessários outros achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de isquemia e/ou necrose miocárdica. Além disso, apenas a troponina deverá ser utilizada como o marcador enzimático. No contexto da AC, é recomendado que a sua aferição seja realizada antes e entre 3 a 6 horas após o procedimento, com uma terceira medida opcional depois de 12 horas. O IAM será diagnosticado se o resultado de uma amostra coletada dentro das primeiras 48 horas após a angioplastia ultrapassar 5 vezes o limite superior do percentil 99 do ensaio utilizado, em pacientes que partiram de níveis enzimáticos normais antes do procedimento. Nos casos de valores previamente elevados, é necessária uma elevação da troponina em no mínimo 20% após a realização da intervenção.²⁶

No entanto, mesmo na presença do critério enzimático ainda é mandatória a ocorrência de pelo menos um dos seguintes achados: sintomas sugestivos de isquemia; alterações eletrocardiográficas novas sugestivas de isquemia; achados na coronariografia compatíveis; ou exames de imagem revelando perda de miocárdio viável ou nova alteração contrátil segmentar. Se a troponina aumentar para valores menores do que 5 vezes o limite superior do percentil 99 ou

se não houver outros achados de isquemia mesmo com valores enzimáticos acima do corte citado, o diagnóstico deverá ser de “injúria miocárdica” e não de IAM, segundo este último consenso.²⁶

No contexto do pós-operatório de cirurgia de revascularização coronariana, foi adotado o mesmo princípio diagnóstico da angioplastia, porém com um corte enzimático acima de 10 vezes em vez de 5. Além disso, se os níveis basais de troponina forem anormais, não foi estabelecido um percentual de elevação acima do qual seria valorizado para a confirmação diagnóstica, justamente porque este valor é extremamente imprevisível neste cenário. Assim, os mesmos achados de exames complementares descritos no contexto da angioplastia ganham em importância, embora a sua presença também seja mandatória para o diagnóstico de IAM em pacientes com enzimas normais antes da cirurgia. Os sintomas sugestivos de isquemia não foram incluídos neste caso como parte do critério diagnóstico, uma vez que frequentemente o paciente ainda está sedado e em suporte ventilatório invasivo.²⁶

1.6 - A lesão miocárdica pós-angioplastia coronariana: mecanismos e fatores associados

Estudos realizados com ressonância nuclear magnética (RNM) mostraram que a lesão miocárdica associada à revascularização coronariana percutânea pode ocorrer em 2 locais principais: no miocárdio adjacente à lesão que sofreu a intervenção ou numa região distal a ela.²⁹ Baseado neste conceito, a lesão miocárdica pós-intervenção pode ser classificada em tipo 1 e tipo 2, onde a primeira geralmente está associada à oclusão de um ramo coronariano lateral durante o procedimento e a segunda resulta do comprometimento estrutural e funcional da microcirculação. Os mesmos trabalhos com RNM mostraram que os dois tipos de injúria podem acometer cerca de 25% dos pacientes submetidos a este tipo de intervenção, o que ainda representa uma subestimação desta complicação quando comparados com estudos de troponinas neste contexto.^{29,30}

A injúria miocárdica do tipo 1, também chamada de proximal, pode ocorrer tanto durante o processo de insuflação do balão quanto de inserção e expansão do stent. Em torno de 50% das lesões abordadas apresentam algum ramo lateral em sua proximidade e muitos são susceptíveis à oclusão durante a angioplastia. Quando o stent é implantado atravessando ramos de maior calibre (>1 mm), em até 19% dos casos poderá ocorrer a sua oclusão. O risco é ainda maior na fase de dilatação após a expansão do stent e quando o ramo se origina de dentro da lesão do vaso principal, principalmente se o seu óstio também estiver acometido pela placa aterosclerótica. Outros possíveis mecanismos envolvidos incluem o deslocamento da placa para o óstio do ramo

lateral, a dissecação coronariana com comprometimento ostial dos ramos, a formação de trombos intraluminais, o espasmo coronariano e a embolização de fragmentos da placa.³⁰

A injúria do tipo 2, conhecida também como distal, representa até 75% das lesões miocárdicas associadas às intervenções percutâneas. A manipulação e o trauma sofrido pela placa aterosclerótica durante o procedimento podem comprometer a microcirculação distal através de quatro mecanismos principais: a embolização distal de debris da placa; a ativação plaquetária; a modulação vascular neuro-humoral; e o estresse oxidativo e inflamatório.³⁰

A embolização distal associada à angioplastia depende de fatores inerentes ao procedimento e da composição da placa aterosclerótica. A angioplastia por balão sem a utilização do stent coronariano promove um aumento do diâmetro luminal à custa de um processo de redistribuição e dissecação da placa sendo abordada, com pouca liberação de fragmentos celulares e de matriz extracelular. Por outro lado, além destes dois fenômenos o uso do stent resulta na expansão do vaso, compressão da placa e embolização distal de parte de seu conteúdo. As placas que apresentam núcleos necróticos mais desenvolvidos, compostos principalmente por materiais frágeis e facilmente deslocados, são aquelas que cursam com um risco maior de embolização e posterior elevação enzimática.^{29,30}

A ativação plaquetária também é um fenômeno que pode ser desencadeado pelo procedimento percutâneo que está diretamente relacionado à elevação enzimática pós-procedimento. A destruição mecânica da barreira endotelial promove a exposição de diversos materiais trombogênicos que podem desencadear esse processo, como o tecido conjuntivo, o material aterosclerótico que compõe a placa e certas proteínas da matriz extracelular. As plaquetas passam a ser ativadas após adesão ao colágeno e fator de von Willebrand, liberando assim substâncias que promovem o vasoespasmo, agregação plaquetária e formação de trombina. A combinação destes fatores torna esta via extremamente relevante no processo de lesão miocárdica durante a angioplastia.³⁰

A modulação neuro-humoral da função vascular coronariana é outro mecanismo que atua no processo de dano miocárdico periprocedimento por promover vasoespasmo da microcirculação. Esta é uma das principais explicações para o fenômeno de “no-reflow”, complicação caracterizada pela ausência de fluxo coronariano epicárdico adequado apesar de não haver obstrução residual significativa após a angioplastia. Neste contexto, além da participação e

mediadores liberados por plaquetas ativadas, como a serotonina, a ativação simpática também parece atuar de maneira relevante.³⁰

O quarto mecanismo que participa da injúria do tipo 2 é o estresse oxidativo e inflamatório, que estão diretamente associados à produção de radicais livres de oxigênio, principalmente durante a angioplastia primária e reperfusão do vaso. Alguns estudos já demonstraram também que diversos marcadores inflamatórios aumentam de forma paralela à troponina, embora uma relação de causa e efeito não pudesse ser estabelecida. A ausência de tal achado durante a coronariografia diagnóstica reforça ainda mais o conceito de injúria miocárdica associada à manipulação da placa.³⁰

De acordo estes mecanismos envolvidos no processo de injúria miocárdica, foram identificados alguns preditores clínicos que estão associados a uma maior prevalência de elevação enzimática após o procedimento. Eles podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente, aspecto angiográfico da lesão e ao procedimento em si. Idade avançada, diabetes melito (DM), disfunção ventricular esquerda, aterosclerose sistêmica, anemia, insuficiência renal (IR), leucocitose e elevação da proteína C reativa antes do procedimento são características inerentes ao paciente de relevância neste contexto. Vale destacar também a presença de uma troponina elevada antes da angioplastia como um preditor importante de infarto após a intervenção, principalmente no cenário das síndromes coronarianas agudas (SCA). Nessa situação, as placas abordadas durante a revascularização apresentam com maior frequência um predomínio do núcleo lipídico sobre a cápsula fibrosa em sua composição. Assim, durante o procedimento elas tornam-se mais vulneráveis à fragmentação e posterior embolização distal.^{29,30}

Características angiográficas que permitem estimar a extensão e grau de complexidade das lesões também ajudam a prever possíveis elevações enzimáticas posteriores. Doença multiarterial, lesões em bifurcações, vasos tortuosos, a presença de trombo e artérias calcificadas são fatores de mau prognóstico para complicações. Além disso, a abordagem de lesões em enxertos de safena está mais comumente associada à embolização distal de restos da placa. Isto possivelmente ocorre pela maior fragilidade destas lesões, que tendem a apresentar trombos e maior carga lipídica em sua composição com mais frequência do que os vasos nativos.^{29,30}

Durante o procedimento, o implante inadequado de stents ou o seu uso em lesões muito longas, cursam com uma prevalência maior de elevação enzimática. Além disso, a abordagem de múltiplas lesões e a aterectomia coronariana rotacional também estão associadas com essa

complicação. Adicionalmente, as possíveis complicações imediatas da angioplastia, como o “no-reflow”, oclusão de ramos laterais e a dissecção do vaso elevam ainda mais este risco. Por último, outros achados que sugerem a ocorrência de isquemia durante a intervenção, como dor torácica e alterações eletrocardiográficas, também atuam como sinais para tal desfecho.^{29,30}

1.7 - Prevalência e valor prognóstico da elevação enzimática pós-angioplastia coronariana

Determinar a real prevalência de infarto do miocárdio após procedimentos percutâneos é um objetivo que apresenta diversos obstáculos. Primeiramente, a definição de infarto neste contexto tem sofrido variações ao longo dos anos, o que dificulta a comparação dos resultados entre estudos diferentes. Outra limitação corresponde ao marcador enzimático e o corte utilizado para o diagnóstico. A maior parte dos estudos iniciais foi baseada em variações da CK-MB, enquanto trabalhos mais recentes usaram as troponinas como os marcadores de escolha. Por último, o perfil clínico dos pacientes e o contexto dos procedimentos, sendo de urgência ou não, introduzem ainda mais variáveis que dificultam a estimativa desta complicação. Ainda assim, já considerando estas ponderações o percentual de infarto pós-intervenção varia entre 3,6 e 48,8% , embora percentuais de elevação enzimática de até 73% já tenham sido publicados.^{17,31}

Portanto, a estimativa da magnitude desta complicação não poderia depender apenas do diagnóstico “infarto agudo do miocárdio” relatado nos trabalhos, cuja definição provavelmente corresponderia a entidades clínicas diversas. Uma forma alternativa, mais objetiva e com menor margem de erro, consiste em determinar a prevalência de elevação enzimática após o procedimento. Isto permite uniformizar o critério relacionado ao desfecho, desde que a comparação seja feita com a mesma enzima e dentro de um intervalo de tempo comparável. Além disso, a relevância do diagnóstico depende também da determinação de um corte acima do qual a elevação enzimática teria um valor prognóstico, pois isto é o que conferiria um significado clínico para tal achado.

Diversos estudos já foram realizados para avaliar a prevalência e valor prognóstico da elevação da CK-MB após a AC. Embora resultados discrepantes existam entre estes trabalhos, provavelmente por consequência de fatores metodológicos, a prevalência média deste desfecho situou-se entre 20 e 30%, e esteve invariavelmente associado a um pior prognóstico.^{30,32} A maior metanálise já realizada neste contexto foi publicada em 2003 por Ioannidis e col., avaliando os dados de 7 estudos de pacientes com doença coronariana estável submetidos ao procedimento. Mais de 23 mil pacientes foram avaliados e a prevalência de qualquer elevação da CK-MB foi de

25%, embora somente 6% do total tenha apresentado uma elevação acima de 5 vezes o limite superior do ensaio laboratorial utilizado. Mesmo assim, foi encontrada uma relação diretamente proporcional e estatisticamente significativa entre todos os níveis de elevação e o risco de morte. Elevações entre 1 e 3 vezes, 3 e 5 vezes e acima de 5 vezes o limite superior da CK-MB aumentaram o risco de morte em 50%, 80% e 210%, respectivamente, considerando tempos de acompanhamento que chegaram a até 34 meses após a intervenção.³³

Outros trabalhos realizados no contexto da doença coronariana estável mostraram resultados parecidos com esta metanálise, geralmente demonstrando uma relação diretamente proporcional entre o nível de elevação da CK-MB após o procedimento e a probabilidade de desfechos adversos.³² No cenário das SCA esta relação ainda é mantida, como foi revelado por múltiplas metanálises. A maior delas incluiu 5 estudos com 8838 pacientes, dos quais a maioria era portadora de SCA. O trabalho avaliou a relação entre o nível de elevação da CK-MB, até 48h após a intervenção percutânea, e a letalidade em 6 meses. Os pacientes com elevação enzimática antes do procedimento não foram incluídos. Novamente, a probabilidade de morte variou diretamente com o grau de elevação enzimática. A razão de chances para este desfecho variou de 1.5 em pacientes com elevações até 3 vezes o limite superior da normalidade, até 6.1 quando os valores enzimáticos ultrapassaram em 10 vezes este corte.³⁴

Embora no Brasil poucos trabalhos já tenham sido realizados sobre este assunto, principalmente no SUS, a maioria deles utilizou a CK-MB como o marcador de necrose miocárdica. Um destes estudos, realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, avaliou 114 pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea de apenas 1 vaso entre 2000 e 2001, aferindo os valores de CK-MB antes do procedimento e após 6 e 24h da realização do mesmo. Quase 17% dos pacientes apresentaram alguma elevação enzimática, que foi um preditor independente de eventos clínicos adversos após 6 meses de acompanhamento, incluindo isquemia recorrente e necessidade de um novo procedimento de revascularização.³⁵ Outro estudo realizado no Instituto Dante Pazzanese em São Paulo mostrou resultados parecidos, ratificando o valor prognóstico da CK-MB neste contexto, após 1 ano de acompanhamento.³⁶

Estudos mais recentes vêm substituindo a CK-MB pelas troponinas na avaliação de necrose miocárdica após intervenções coronarianas. Isto se tornou mais frequente após a publicação da segunda definição de IAM em 2007, que enfatizou a preferência pelas troponinas para estabelecer este diagnóstico. Na última definição de 2012, a CK-MB foi completamente

excluída e as troponinas passaram a ser os únicos marcadores de necrose recomendados para uso na prática clínica.^{18,26}

Assim como a CK-MB, a prevalência de elevação das troponinas após angioplastias já foi estudada em diversas publicações independentes, muitas das quais avaliaram também o valor prognóstico desta alteração. Estes trabalhos podem ser resumidos em três grandes metanálises publicadas entre 2008 e 2011, que incluíram principalmente pacientes submetidos a procedimentos eletivos. A primeira foi realizada por Nienhuis e col. e publicada em 2008, avaliando 20 trabalhos que incluíam ensaios clínicos e estudos de coorte relacionados a intervenções eletivas. Foi avaliado o percentual de elevação enzimática e a sua associação com morte e IAM ao longo do tempo. Pacientes com IAM com supra de ST e/ou elevação enzimática antes do procedimento foram excluídos da análise. Um total de 15,581 pacientes foi incluído, com um acompanhamento médio de 16 meses após a angioplastia. A elevação enzimática ocorreu em cerca de 33% dos casos e esteve associada a um aumento de 35% no risco de morte durante o período de acompanhamento. Além disso, o risco combinado de morte ou IAM foi 59% maior entre estes pacientes.³⁷

Em 2009, Testa e col. realizaram outra metanálise avaliando a prevalência de IAM após intervenções coronarianas percutâneas eletivas utilizando as troponinas como marcadores de necrose. Este mesmo trabalho também relacionou as elevações enzimáticas com eventos clínicos posteriores ao longo de 18 meses de acompanhamento, em média. Foram incluídos 15 estudos compostos por ensaios clínicos e estudos observacionais, com um total de 7,578 pacientes avaliados. A prevalência de elevação enzimática após os procedimentos foi de 28,7%, semelhante àquela encontrada por Nienhuis e col.. Do mesmo modo, entre os 2359 pacientes de 4 estudos que forneceram a informação, cerca de 15% teve uma elevação acima de 3 vezes o limite superior do valor de referência, o que na época da publicação constituía o critério para IAM neste contexto.³⁸

Ainda segundo este trabalho, os pacientes que apresentaram qualquer elevação enzimática evoluíram com uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares adversos (morte, IAM ou necessidade de revascularização). Este resultado se manteve durante a análise combinada e individual dos eventos, tanto durante a hospitalização quanto após 18 meses de acompanhamento médio. O número necessário para causar dano (NND) durante o período intra-hospitalar foi de apenas 5, considerando qualquer desfecho cardiovascular. Além disso, naqueles pacientes cuja

elevação enzimática ultrapassou em 3 vezes a normalidade do exame, o NND foi ainda menor para o mesmo desfecho.³⁸

A terceira metanálise, publicada em 2011 por Feldman e col., foi maior do que as anteriores, incluindo 22 estudos realizados entre 1998 e 2009 e chegando a um total de 22,353 pacientes analisados. Novamente, os estudos incluídos poderiam ser observacionais ou de intervenção e apenas no âmbito de procedimentos eletivos. O resultado foi compatível com as evidências anteriores e 32% dos pacientes apresentaram qualquer elevação enzimática, considerando tanto a troponina I quanto a T. Considerando um acompanhamento médio de 17,7 meses após a angioplastia, a elevação enzimática esteve associada a um aumento significativo de 45% e 77% na probabilidade de morte por todas as causas isoladamente ou combinada a IAM, respectivamente. Esta metanálise mostrou também que ambas as troponinas apresentam valores prognósticos independentes neste contexto.³⁹

Do mesmo modo, segundo Akkerhuis e col., a elevação da CK-MB após angioplastias confere um aumento relativo do risco de morte em 6 meses semelhante a um IAM espontâneo, após análise de dados provenientes de mais de 15 mil pacientes.³⁴ Desta forma, embora ainda exista alguma controvérsia relacionada ao tema, estes estudos reforçam o conceito de que a elevação enzimática após angioplastias coronarianas deverá ser valorizada como um evento de prognóstico desfavorável, da mesma maneira que os infartos espontâneos. A tabela 2 resume os achados das 3 metanálises discutidas anteriormente.

Tabela 2: Prevalência e prognóstico de qualquer elevação de troponina após angioplastias coronarianas eletivas

Autores	Ano	Estudos (n)	Pac. (n)	Marcador	Elevação enz. (%)	Seg. médio (meses)	Prognóstico
Nienhuis et al.³⁷	2008	20	15,581	TnI e TnT	32,9	16,3	Letalidade: ↑ 35%
Testa et al.³⁸	2009	15	7,578	TnI e TnT	28,7	18	Morte, IAM ou nova ICP: ↑ 48%
Feldman et al.³⁹	2011	22	22,353	TnI e TnT	32	17,7	Letalidade: ↑ 45%

Pac. – pacientes; Enz. – enzimática; Seg. – seguimento; TnI - troponina I; TnT – troponina T; IAM – infarto agudo do miocárdio; ICP – intervenção coronariana percutânea; ↑ - aumento.

No Brasil, os trabalhos disponíveis relacionados a este tema são escassos e envolveram poucos pacientes, variando entre 49 e 199. Estes quatro principais estudos nacionais utilizaram

tanto a CK-MB quanto as troponinas como marcadores de necrose e demonstraram resultados semelhantes aos trabalhos internacionais.^{35,36,40,41} Estes estudos estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3: Prevalência e prognóstico de qualquer elevação enzimática após angioplastias coronarianas eletivas no Brasil

Autores	Ano Publicado	Local	Pacientes (n)	Marcadores	Elevação enzimática (%)	Prognóstico
Centemero et al.³⁶	2004	SP	199	CK-MB at. CK-MB ma. TnI e T	CK-MB at.: 6,1 CK-MB ma: 32,8 TnI e T: 20,2 e 23	RR 3,64 para eventos CV em 12m
Braga et al.⁴⁰	2006	BA	111	TnI	21,6	↑57% eventos CV em 6m
Bulcão et al.³⁵	2008	RS	114	CK-MB	16,7	RR 4,34 para morte em 6m
Vieira et al.⁴¹	2009	GO	49	TnI	45,7	Sem relação com eventos CV em 12m

TnI - troponina I; TnT - troponina T; CK-MB - creatinofosfoquinase B; at - atividade; ma - massa; m - meses; RS - Rio Grande do Sul; GO - Goiás; SP - São Paulo; BA - Bahia; CV - cardiovasculares; RR - razão de risco; ↑ - aumento.

Trabalhos mais recentes têm mostrado também o valor prognóstico dos ensaios de troponina de alta sensibilidade, na predição de eventos após angioplastias. Liou e col. avaliaram 459 pacientes submetidos a intervenções coronarianas fora do contexto do infarto agudo do miocárdio, quanto à elevação de troponina T de alta sensibilidade após o procedimento. Embora somente 4,4% dos pacientes preencheram os critérios de infarto do tipo 4a, conforme a última definição de IAM, um total 28,5% dos pacientes apresentaram elevação enzimática. Insuficiência renal crônica, história familiar de coronariopatia, e uso de inibidores IIb/IIIa estiveram associados a um maior risco de alteração enzimática. Além disso, tal elevação esteve associada de forma independente a maiores incidências de eventos cardiovasculares adversos após 1 ano de acompanhamento.⁴²

Outro estudo conduzido por Buturak e col. encontrou um resultado ainda mais expressivo após analisar 304 pacientes consecutivos submetidos a angioplastias eletivas, diagnosticando uma elevação da troponina I de alta sensibilidade em 61,5% dos casos. Neste trabalho, os principais determinantes desta elevação foram variáveis associadas ao procedimento, como intervenções multivasculares, o número e o tamanho dos stents utilizados e a pré-dilatação.⁴³

2 - JUSTIFICATIVA

O crescimento tecnológico na medicina tem possibilitado grandes avanços em várias áreas, contribuindo para reduzir a morbimortalidade relacionada a diversas doenças. Entretanto, qualquer tecnologia nova deve ser rigorosamente fiscalizada e acompanhada no mundo real para determinar se a sua aplicabilidade e eficácia justificam todo o investimento que a acompanha. Se este tipo de vigilância não for implementada, intervenções com efeitos maléficos continuarão a ser utilizadas justamente pela falta de dados adequados. Na cardiologia, o aumento significativo do número de procedimentos de alta complexidade realizados nas duas últimas décadas no SUS e na rede assistencial privada, têm tornado cada vez mais necessária este tipo de verificação, embora ela ainda seja escassa.

Um trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), avaliando o rendimento diagnóstico de coronariografias eletivas é um exemplo que retrata esta necessidade. O estudo mostrou que cerca de 40% destes exames realizados no hospital não apresentavam lesões obstrutivas, o que é o dobro do que é considerado pela literatura como adequado.⁵ Entre as mulheres com menos de 50 anos, o percentual foi ainda pior, chegando a 80%.⁴⁴

Estes resultados foram fundamentais para revelar falhas no processo de utilização da tecnologia dentro da instituição, possibilitando formular ajustes que poderiam levar a um melhor rendimento diagnóstico. Tratando-se de um exame invasivo e dispendioso, existe a possibilidade de beneficiar tanto os pacientes quanto a instituição e sistema de saúde. Vale ressaltar ainda que o estudo, assim como muitos outros, foi desenvolvido dentro do Núcleo de Avaliação Tecnológica em Saúde do Complexo Hospitalar da UFRJ, que vem contribuindo para a otimização do uso de procedimentos de alta complexidade na instituição e no SUS.

Ainda dentro da cardiologia intervencionista, foram realizadas no SUS cerca de 310 mil angioplastias entre 2011 e 2015.¹² Embora as taxas de letalidade reveladas pelo DATASUS já sejam elevadas, ultrapassando 5% nas angioplastias sem implante de próteses luminais, o percentual de complicações também seria extremamente relevante para o conhecimento do médico e paciente, uma vez que são fatores que no mínimo agregam em morbidade.¹² O IAM pós-angioplastia enquadra-se neste grupo, sabidamente piorando o prognóstico do paciente tanto em qualidade de vida quanto sobrevida, além de onerar consideravelmente o sistema de saúde.

Apesar desta realidade, poucos estudos foram feitos no Brasil para avaliar a prevalência desta complicação ou fatores associados. Entre as pesquisas disponíveis, nenhuma foi realizada no RJ, considerando tanto hospitais privados quanto do SUS. Além disso, analisando os 4 principais trabalhos nacionais realizados e que foram publicados entre 2004 e 2009, o número de pacientes estudados correspondeu a menos de 0,2% do total de angioplastias realizadas no SUS entre 2011 e 2015. Percebe-se assim que mesmo considerando tecnologias utilizadas em grande volume, os potenciais riscos permanecem como variáveis pouco valorizadas justamente pela ausência de dados que revelem as suas probabilidades de ocorrência. Além disso, o estudo atual também proporcionou a oportunidade de comparar os resultados entre os sistemas público e privado de saúde, utilizando como base dois hospitais de referência em procedimentos cardiológicos de alta complexidade.

3 - OBJETIVOS

➤ **Principal**

- Estimar a prevalência de elevação da troponina I após intervenções coronarianas percutâneas eletivas em dois hospitais de referência em cardiologia no RJ.

➤ **Secundários**

- Avaliar os fatores clínicos e angiográficos relacionados a qualquer elevação enzimática e aumentos ≥ 5 vezes o limite superior do percentil 99 do ensaio laboratorial.
- Estimar a letalidade por todas as causas dos pacientes 1 ano após o procedimento.
- Estimar a sobrevida dos pacientes após o procedimento.
- Determinar os fatores clínicos e angiográficos relacionados à letalidade por todas as causas até 1 ano após o a intervenção coronariana.
- Comparar os resultados entre um hospital público e outro privado.

4 - MÉTODOS

4.1- Modelo de estudo

- Análise retrospectiva de uma série de casos.

4.2- População de estudo

- Pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014.
- Pacientes submetidos à AC eletiva no Hospital Samaritano (HS), entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014.

4.3- Identificação dos pacientes

- Consulta ao PAGU (sistema de prontuário eletrônico do INC).
- Livro de registros do setor de hemodinâmica do HS.

4.4- Fontes de coleta de dados

- Levantamento de prontuários no INC dos pacientes relacionados à população de estudo.
- Consulta ao PAGU.
- Levantamento de prontuários no HS dos pacientes relacionados à população de estudo.
- Consulta ao WPD.
- Foi elaborado um instrumento de coleta de dados com instruções de preenchimento, contendo variáveis clínicas, laboratoriais e dados do estudo hemodinâmico.

4.5- Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos à AC eletiva com ou sem implante de stent, em 1 ou múltiplos vasos.
- **Grupo com troponina:** 1 ou mais aferições da troponina I entre 2 e 24h após o procedimento.
- **Grupo sem troponina:** ausência de aferição ou troponina I aferida somente antes ou até 2h após o procedimento.

4.6- Critérios de exclusão

- Infarto agudo do miocárdio até 2 semanas antes do procedimento.
- Câncer ativo.
- Sepses.

- Angioplastia realizada após 7 dias de internação hospitalar.
- Angioplastia em pacientes internados em outros hospitais e transferidos apenas para a intervenção.
- Cirurgia não cardíaca de risco cardiovascular intermediário ou alto, conforme a definição da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2011, até 30 dias antes do procedimento.⁴⁵
- Necessidade de cardioversão elétrica, estimulação artificial ou compressão torácica externa durante procedimento.

4.7- Descrição do estudo

4.7.1- Locais

O INC é um hospital federal do SUS situado no bairro de Laranjeiras na cidade do RJ, que atua como referência do Ministério da Saúde no tratamento de alta complexidade para doenças cardíacas, incluindo a realização de transplantes cardíacos. No RJ, esta instituição é a única que oferece este tipo de procedimento na rede pública de saúde. Além da assistência, o hospital tem contribuído cada vez mais nas áreas de ensino e pesquisa, através dos seus programas de residência médica e pós-graduação.

O HS é um hospital privado localizado no bairro de Botafogo, na cidade do RJ, que oferece procedimentos de alta complexidade diagnósticos e terapêuticos em diversas especialidades médicas. Trata-se de uma instituição de referência dentro da cardiologia, justamente por possuir recursos tecnológicos avançados que abrangem desde o atendimento clínico até procedimentos invasivos hemodinâmicos e cirúrgicos. Nos últimos 2 anos, o hospital ampliou também sua participação em projetos de ensino, disponibilizando programas de pós-graduação e estágios para alunos de graduação.

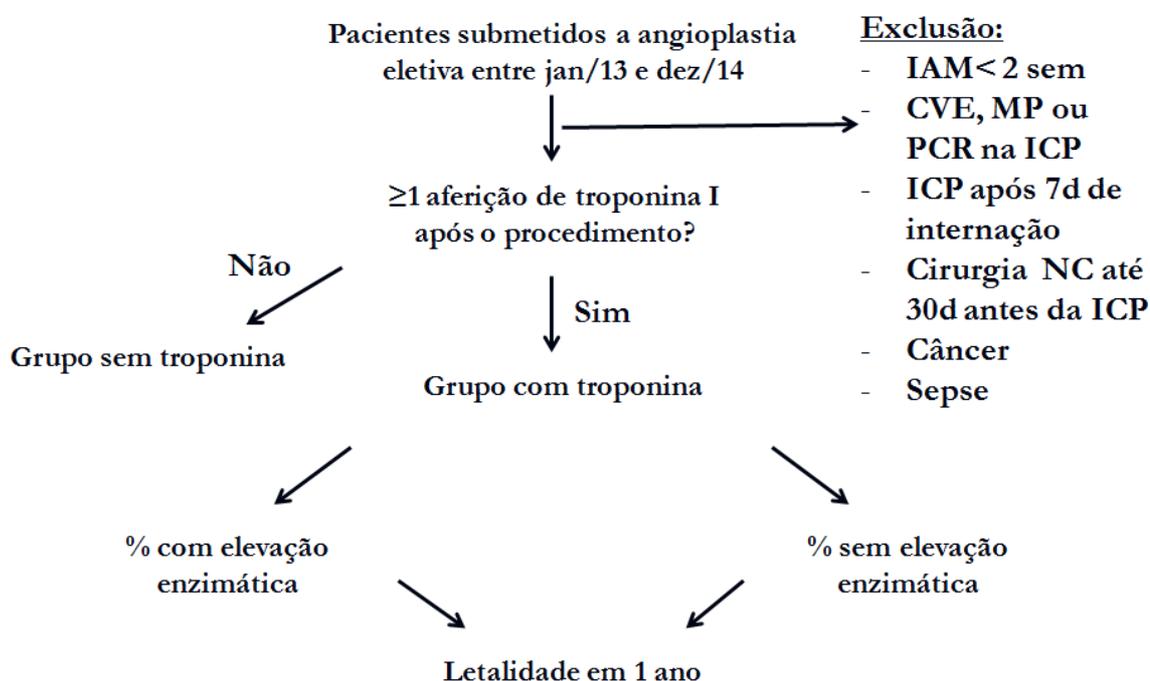
4.7.2- Identificação dos pacientes e coleta de dados

No INC, os pacientes foram rastreados no PAGU, a partir da lista de pacientes admitidos diariamente no hospital em 2013 e 2014. Nesta lista consta um campo que informa se o paciente foi internado para a realização de algum procedimento e onde ele foi internado. Aqueles que foram internados em leitos da hemodinâmica ou com registro de “angioplastia coronariana” no campo de procedimento foram selecionados como casos elegíveis para avaliação de prontuário. Estas informações são provenientes diretamente da AIH preenchida pelo médico que solicitou a angioplastia ou internação ambulatorialmente. Neste momento, também foram retirados dados

como o número de prontuário, data de nascimento e nome da mãe. Em seguida, aferições de troponina, hemoglobina, hematócrito e creatinina dos pacientes selecionados foram pesquisadas ainda no PAGU, nas internações correspondentes. Quando disponíveis, os valores foram registrados juntamente com a hora de realização exame.

Foi elaborada também uma ficha com dados clínicos de anamnese, exame físico e exames complementares, que foi preenchida para cada paciente incluído no estudo, a partir das informações retiradas dos respectivos prontuários. Os prontuários foram consultados no arquivo médico do INC. Neste momento, somente foram considerados os pacientes que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão do estudo (Figura 1). De acordo com as instruções de preenchimento padronizadas e previamente elaboradas, uma equipe composta por 1 médico e nove acadêmicos de medicina especificamente treinados, foi responsável pela coleta dos dados nos prontuários. O horário de realização do procedimento foi anotado para comparação posterior com os resultados de exames laboratoriais.

Figura 1: Fluxograma geral do estudo



IAM – infarto agudo do miocárdio; CVE – cardioversão elétrica; MP – marcapasso; PCR – parada cardiorrespiratória; ICP – intervenção coronariana percutânea; d – dias; NC – não-cardíaca.

No HS, o rastreamento de pacientes começou pelo livro de registros da hemodinâmica dos anos de 2013 e 2014, que discriminava os pacientes submetidos especificamente a angioplastias

coronarianas. Em seguida, os respectivos prontuários foram consultados visando a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e a coleta de informações clínicas relevantes ao estudo, da mesma forma que foi descrita no INC. Informações adicionais foram avaliadas no sistema WPD.

A letalidade da população estudada foi avaliada através de consultas ao Banco de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro. Este banco é uma ferramenta pública e gratuita que está disponível na internet desde 26 de janeiro de 2015 (site <http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>), conforme publicação no Diário da Justiça Eletrônico em 23 de janeiro de 2015. O sistema permite aos cidadãos, órgãos judiciais e demais órgãos públicos a obtenção de informações relativas a registros de nascimento e óbito realizados em todo o Estado do RJ, a partir de 01 de agosto de 2007. A pesquisa pode ser feita com os dados relativos ao nome do cidadão, nome da mãe, nome do pai, data de nascimento, data de óbito ou ao Cadastro de Pessoas Física (CPF).

No estudo atual, a sequência da consulta realizada no banco de óbitos era iniciada pelo nome completo do paciente. Se a pesquisa fosse positiva (compatibilidade total entre os nomes), a data de nascimento e o nome da mãe eram utilizados para definir se efetivamente tratava-se do paciente incluído no estudo. Uma vez confirmada esta informação, a data do óbito era registrada. Se a pesquisa inicial fosse negativa, era feita uma segunda consulta somente com o nome da mãe. Se neste momento houvesse algum resultado, o nome completo e data de nascimento eram comparados com as informações do paciente do estudo, a fim de identificar possíveis erros de registro que justificassem a ausência de resultado na pesquisa inicial. Havendo compatibilidade da data de nascimento e da fonética entre o nome do paciente pesquisado e o resultado, mas com diferenças apenas na escrita, a pesquisa era considerada positiva e a data de óbito era registrada. Se mesmo após esta segunda etapa não houvessem resultados, o paciente era definido como vivo até a data da consulta ao banco de óbitos.

4.8- Desfechos

- **Principal:** Elevação da troponina I pós-procedimento acima do percentil 99 do ensaio utilizado e/ou aumento de 20% em relação à primeira, caso esta já seja elevada.
- **Secundário:** Letalidade em 1 ano.

4.9- Análise estatística

O estudo buscou primariamente avaliar a prevalência de elevação enzimática após procedimentos percutâneos coronarianos e os fatores preditores desta alteração. Para esta

finalidade, foram consideradas todas as intervenções realizadas no período do estudo, independentemente de reintervenções individuais. Além disso, foi estimada a letalidade em 1 ano e a sobrevida dos pacientes, e determinados os fatores clínicos e angiográficos associados a tal complicação. Neste caso, a análise foi feita desconsiderando a repetição de procedimentos em um mesmo indivíduo. A intervenção mais recente foi escolhida nesta situação.

Os dados foram analisados utilizando o programa Stata® versão 11.0. As variáveis categóricas foram avaliadas utilizando os testes chi-quadrado, exato de Fisher e de proporção entre grupos. Os testes t de Student e Wilcoxon-Mann-Whitney foram utilizados para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e não-normal, respectivamente. As variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, utilizando regressão logística. Um valor de $p < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativo. As curvas de sobrevida de diferentes subgrupos foram avaliadas pelo estimador de Kaplan Meier e comparadas entre si pelo teste logrank. Adicionalmente, os grupos com e sem troponina aferida foram comparados em relação a cinco variáveis clínicas (idade, sexo, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes), a letalidade em 1 ano e a sobrevida, para verificar se os resultados obtidos foram representativos de todos os pacientes submetidos ao procedimento no período estudado.

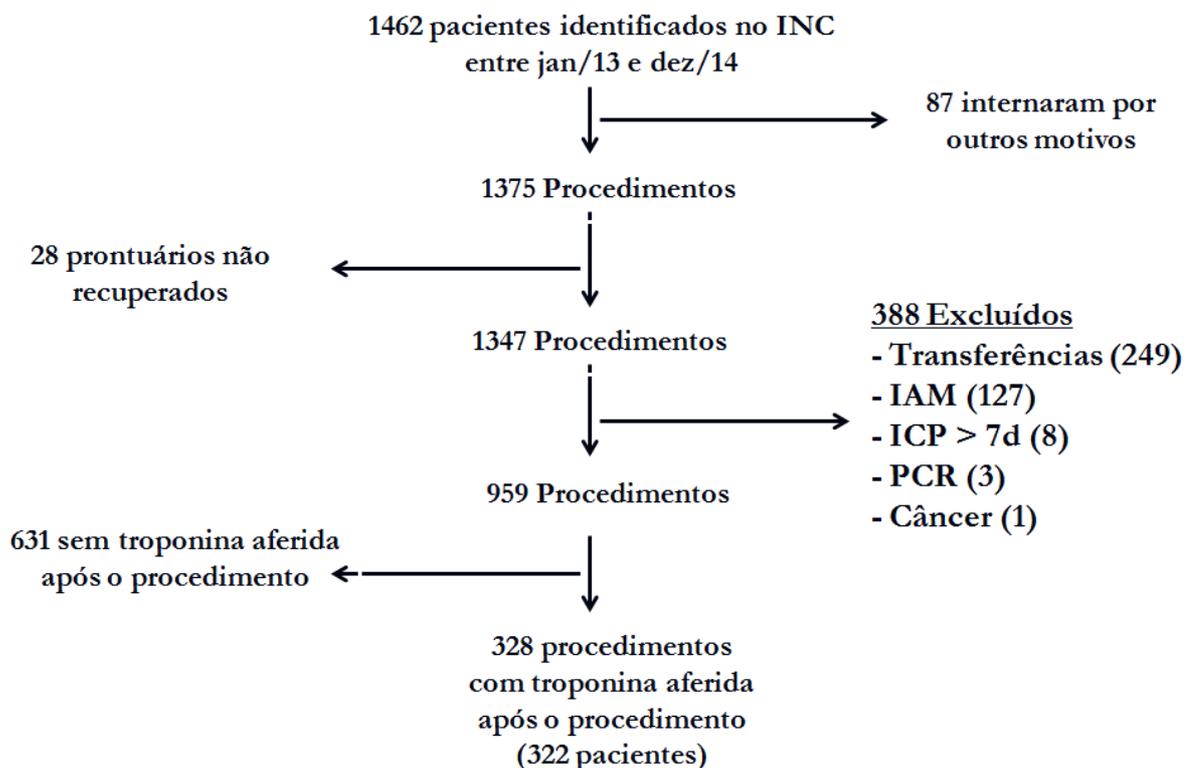
4.10- Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF em 15 de Janeiro de 2015, sob o parecer 933.386. O projeto aprovado inicialmente previa a coleta de dados somente no INC. Desta forma, foi elaborada uma ementa que incluiu o HS como uma instituição coparticipante, que foi aprovada pelo mesmo CEP em 27 de abril de 2015, sob o parecer 1.037.164 (Anexo I). Além disso, o estudo também foi aprovado pelo CEP do INC em 24 de março de 2015, sob o parecer 996.322 e pelo CEP do Hospital Pró-Cardíaco (responsável por pesquisas conduzidas no HS), em 16 de abril de 2016 sob o parecer 1.502.898 (Anexo I). Uma vez que este foi um estudo retrospectivo, houve autorização do CEP para a coleta de dados sem a necessidade de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pelos sujeitos de pesquisa.

5 - RESULTADOS

Foram identificadas no INC 1462 internações entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2014, de acordo com os critérios de pesquisa previamente definidos no PAGU. Em seguida, a consulta aos prontuários físicos revelou 87 pacientes que foram internados por outros motivos e não realizaram AC. Outros 28 prontuários não foram localizados e 388 procedimentos foram excluídos de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia do estudo. A causa mais frequente de exclusão foi a realização de procedimentos em pacientes internados em outras instituições e transferidos para o INC apenas para a intervenção. Infarto agudo do miocárdio dentro de 2 semanas antes da AC também foi um critério comumente encontrado. Entre as 959

Figura 2: Fluxograma de procedimentos e pacientes no Instituto Nacional de Cardiologia, de acordo com os critérios previamente estabelecidos

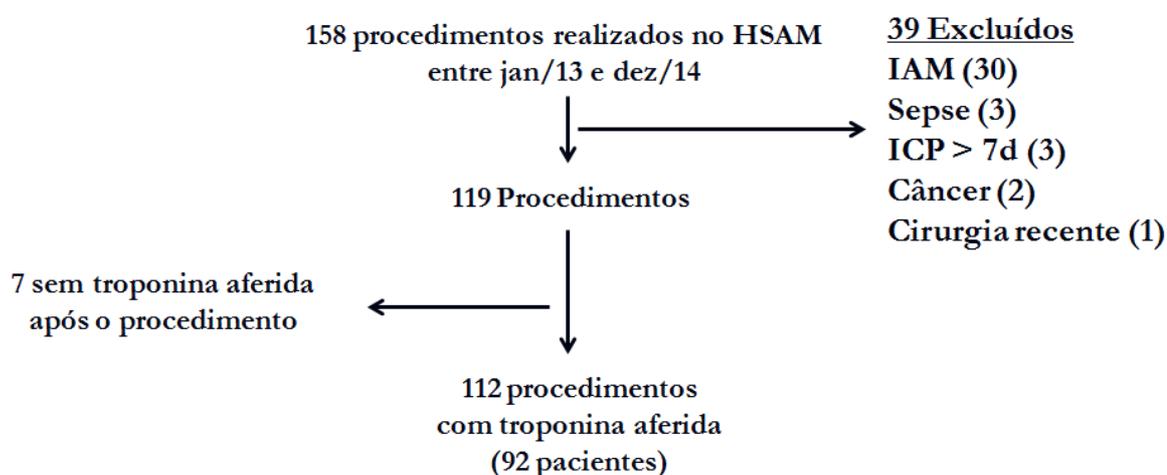


INC – Instituto Nacional de Cardiologia; IAM – infarto agudo do miocárdio; ICP – intervenção coronariana percutânea; PCR – parada cardiorrespiratória.

internações de AC restantes, 328 apresentavam no mínimo 1 aferição de troponina entre 2 e 24 horas após a AC (Figura 2). Dentro deste grupo, 6 pacientes realizaram mais de 1 procedimento no período do estudo.

No HS, a consulta ao livro de registro do serviço de hemodinâmica evidenciou 158 procedimentos de AC, nos dois anos de estudo. Destes, 39 foram criteriosamente excluídos e 7 não apresentaram medidas de troponina após a intervenção. Neste hospital, o IAM foi o motivo mais comum de exclusão. Assim, os 112 procedimentos restantes foram realizados em 92 pacientes individuais, considerando os casos de reintervenções (Figura 3). Combinando as duas instituições, um total de 414 pacientes e 440 procedimentos de AC foram incluídos no estudo.

Figura 3: Fluxograma de procedimentos e pacientes no Hospital Samaritano, de acordo com os critérios previamente estabelecidos



HS – Hospital Samaritano; IAM – infarto agudo do miocárdio; ICP – intervenção coronariana percutânea.

Para analisar a possibilidade de viés de seleção entre os pacientes com troponina aferida no INC, os pacientes sem aferição enzimática após as intervenções foram comparados com aqueles incluídos no estudo. Para cada variável, foram considerando apenas os casos com a presença da informação registrada no prontuário. Neste contexto, não foram observadas diferenças clínicas estatisticamente significantes entre os dois grupos, analisando-se a idade, sexo e as prevalências de hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM e dislipidemia. Ambos os grupos apresentaram um predomínio de pacientes masculinos e idade média próxima de 60 anos. Além disso, não houve diferenças na letalidade em 1 ano ou nas curvas de sobrevida. Tais resultados sugerem que os dois grupos eram equivalentes e portanto há uma alta probabilidade de o restante dos achados serem representativos de todos os procedimentos eletivos realizados no INC, entre 2013 e 2014. A tabela 4 e figura 4 resumem estes dados.

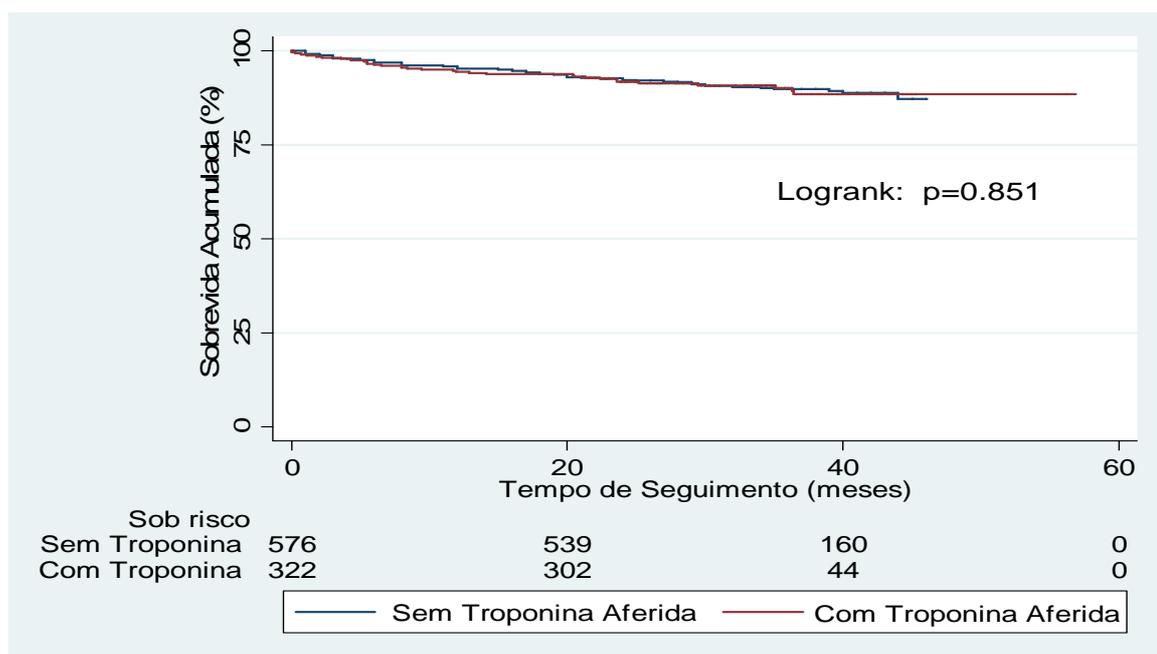
Tabela 4: Características clínicas e prognóstico de acordo com a aferição de troponina pós-procedimento no Instituto Nacional de Cardiologia

Características	Com Aferição da TnI (%)	NI (%)	Sem Aferição da TnI (%)	NI (%)	p valor
Procedimentos (n)	328	----	631	----	----
Idade média, anos (DP ±)	62,5 (10,1)	----	61,9 (10,6)	----	0,404
Sexo masculino	66,8	----	65,5	----	0,683
Hipertensão arterial	94,5	6,4	95,5	18,9	0,502
Diabetes melitus	41,7	28,4	42,9	35,7	0,776
Dislipidemia	86,3	31,1	85,4	37,1	0,759
Letalidade em 1 ano (n)	5,6 (322)	----	4,3 (576)	----	0,4

DP – desvio padrão; NI – não informado/ TnI – troponina I.

Entre os 440 procedimentos incluídos, o diagnóstico de internação mais frequente foi relacionado à doença isquêmica crônica do coração, com ou sem angina associada, chegando a 67,3% dos casos. Angina instável e infartos recentes, porém mais antigos do que 2 semanas em relação ao procedimento, constituíram o segundo grupo mais comum, com 26,8%. Este padrão foi ainda mais evidente no INC, onde os valores percentuais de ambas as categorias foram 82,6%

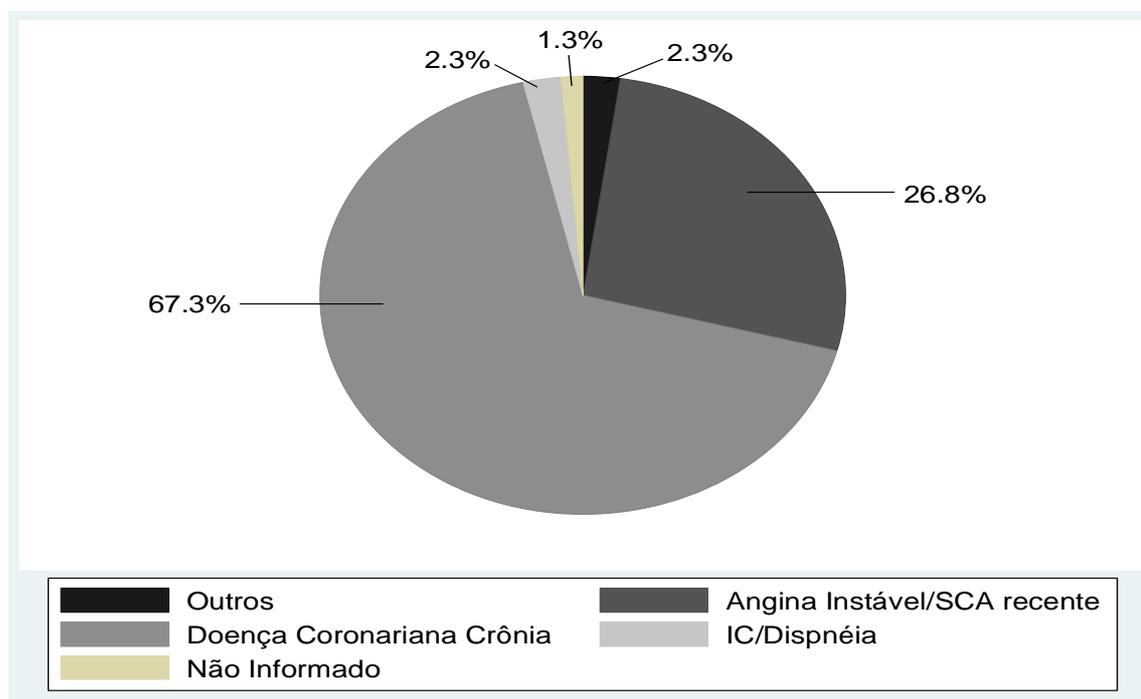
Figura 4: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre os pacientes com e sem aferição de troponina pós-procedimento, no Instituto Nacional de Cardiologia



e 13,4%, respectivamente. Entretanto, no HS houve um predomínio percentual do segundo grupo, representando 66,1% dos casos. Os diagnósticos de todas as internações incluídas no estudo estão representados na figura 5.

Ainda considerando o total de procedimentos realizados, a idade média encontrada foi de 64,6 anos e houve um predomínio do sexo masculino, correspondendo a mais de 70% dos casos. Entretanto, no INC a média de idade foi significativamente menor do que no HS (62,5% x 70,7%, $p < 0,001$), assim como o percentual de homens (66,8% x 86,6%, $p < 0,001$). Em relação às outras características clínicas, a ausência de informações nos prontuários médicos analisados resultou em disponibilidades variáveis de dados, principalmente no INC. O percentual total de falta registro variou de 5% em relação à HAS, até 82,5% quando considerada a escolaridade. Ainda assim, no HS todos os prontuários apresentavam esta informação, e a presença de nível superior completo foi registrada em 62,5% dos casos. Entre os fatores de risco cardiovasculares, a HAS

Figura 5: Diagnósticos de internação hospitalar entre os 440 procedimentos estudados no Instituto Nacional de Cardiologia e Hospital Samaritano



SCA recente – síndrome coronariana aguda mais de 2 semanas antes da admissão; IC – insuficiência cardíaca.

foi a mais comum, seguida de dislipidemia e DM. Os 3 foram mais prevalentes no HS, assim como tabagismo e obesidade. Além disso, cerca de 60% dos pacientes já apresentavam passado de doença coronariana clinicamente manifesta, embora a insuficiência cardíaca estivesse presente

em apenas 10,7% dos casos. A presença destes dois fatores também foi menos documentada entre os pacientes do INC. Os medicamentos em uso na admissão hospitalar apresentaram uma falta de registro em torno de 10%, observando-se um maior percentual de pacientes utilizando aspirina (AAS), outros antiplaquetários, bloqueadores de canais de cálcio, estatinas e hipoglicemiantes ou insulina no HS. Por outro lado, betabloqueadores (BB), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de receptor da angiotensina 2 (BRA) foram mais frequentes no INC. Todos os pacientes receberam bolus de heparina não fracionada na sala de hemodinâmica e dupla antiagregação plaquetária após a intervenção, na maioria das vezes com AAS e clopidogrel.

O perfil de anatomia coronariana mais frequentemente observado tanto na totalidade dos procedimentos quanto em cada uma das duas instituições individualmente, foi de lesões univasculares. Quase 70% de todos os pacientes apresentavam uma obstrução $\geq 70\%$ de 1 único vaso, sendo que 50% estavam na artéria descendente anterior. Embora esta prevalência tenha refletido em grande parte o que foi encontrando no INC, no HS esta proporção acabou sendo menor, com lesões multivasculares diagnosticadas em 40,2% dos procedimentos. Ainda assim, entre os multivasculares as lesões de 3 vasos foram a minoria, ocorrendo em 8% do total de intervenções. Além disso, a prevalência de obstruções $\geq 50\%$ do tronco da coronária esquerda foi de apenas 5,45%, seja isoladamente ou associadas a outras lesões.

De forma análoga ao que foi visto no perfil anatômico, a maior parte das intervenções foram AC de 1 vaso. Entre os multivasculares, revascularizações completas ocorreram em 67,6% dos pacientes bivasculares e em 14,3% dos trivasculares. Ao mesmo tempo, a média de stents implantados foi de 1,16 por vaso obstruído e 1,22 por vaso abordado. Entretanto, 49,2% dos pacientes que receberam mais de 1 stent eram univasculares, e em 17,3% dos casos onde foi implantado 1 stent, a anatomia era multivascular. Estes resultados podem ser vistos na tabela 5.

O ensaio laboratorial de TnI utilizado no INC e na maior parte dos pacientes do HS foi o Architect STAT Troponin I (Abbot Laboratories), cujos pontos de corte do percentil 99 definidos pelo fabricante foram >0.033 ng/ml para homens e >0.013 ng/ml para mulheres. Além disso, um ensaio com troponina de alta sensibilidade (Abbot Laboratories, Architect High Sensitive STAT Troponin I) foi utilizado somente em 29,5% dos pacientes do HS (7,48% do total), apresentando pontos de corte do percentil 99 >34.2 pg/ml para homens e >15.6 pg/ml para mulheres. Para análises da troponina como variável contínua, seus resultados em pg/ml foram convertidos em

Tabela 5: Características clínicas, laboratoriais e angiográficas dos pacientes com troponina aferida de acordo com o hospital

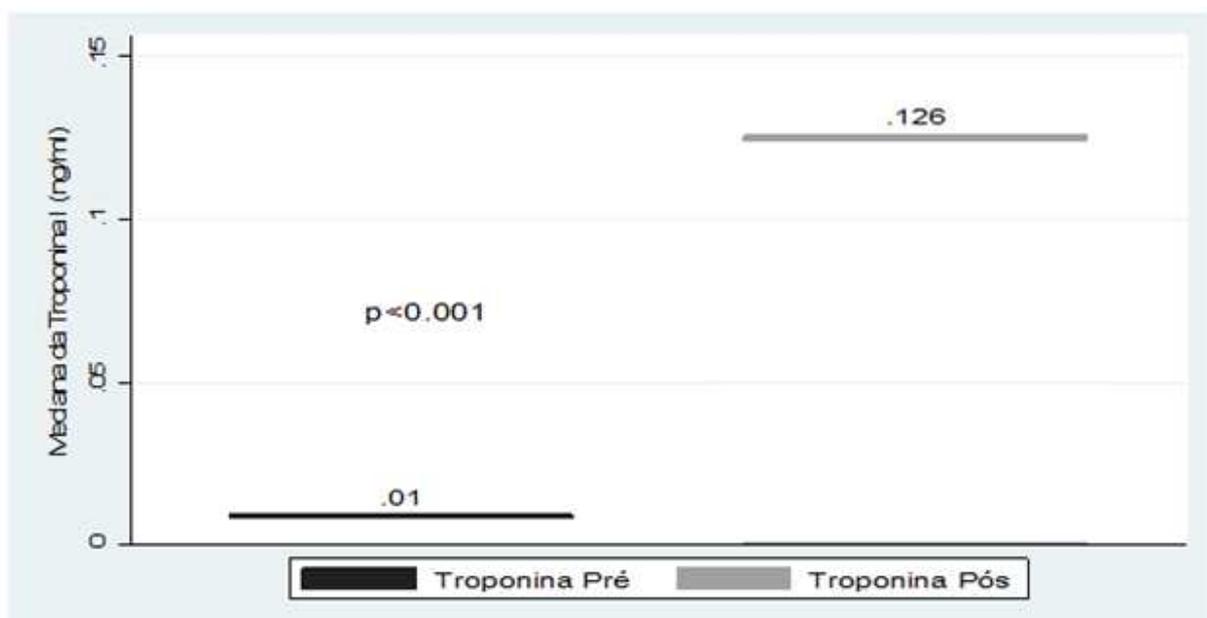
Características	Total (%)	NIT (%)	INC (%)	HS (%)
Procedimentos (n)	440	NA	328	112
Idade média, anos (DP ±)	64,6 (11)	0	62,5 (10,1)	70,7 (11,3)
Sexo masculino	71,8	0	66,8	86,6
Hipertensão arterial	89,3	5	88,4	92
Diabetes melitus	31,6	21,4	30,2	35,7
Dislipidemia	69,6	23,6	63,1	88,4
IMC ≥30kg/m²	12	69,6	8,2	23,2
Tabagismo atual ou prévio	24,8	59,6	22	33
HGB basal média, mg/dl (DP ±)	13,5 (1,5)	24,1	13,6 (1,5)	13,1 (1,5)
Mediana da Cr basal, mg/dl (p₂₅-p₇₅)	0,97 (0,8-1,2)	22,1	0,92 (0,9-1,1)	1,03 (0,9-1,2)
Insuficiência cardíaca	10,7	68,2	8,8	16,1
Doença coronariana sintomática	57,7	31,4	52,4	73,2
Angioplastia coronariana prévia	32,3	48,6	26,2	50
Cirurgia de revascularização prévia	12,3	51,4	9,5	20,5
Medicamentos em uso na admissão				
Aspirina	49,1	12,1	40,9	73,2
Outros antiplaquetários	27,5	12,3	21,7	44,6
Betabloqueadores	54,8	11,8	58,2	44,6
Inibidores da ECA ou BRA	59,6	11,8	60,7	56,3
BCC	23,9	11,8	22,3	28,6
Estatinas	59,1	11,8	54,3	73,2
Hipoglicemiantes ou insulina	21,1	11,6	18	30,4
Aspectos da intervenção				
>1 Vaso com lesão ≥70%	31,1	1,8	28,1	40,2
Angioplastia >1 vaso	27,1	0,23	27,7	25
>1 stent	43,9	0,45	45,1	40,2
TnI de alta sensibilidade	7,48	0	0	29,5
Mediana da TnI pós, ng/ml (p₂₅-p₇₅)	0,1 (0,03-0,43)	NA	0,12 (0,03-0,45)	0,08 (0,24-0,34)

NA – não se aplica; NIT – não informado total; INC – Instituto Nacional de Cardiologia; HS – Hospital Samaritano; DP – desvio padrão; IMC – índice de massa corporal; HGB – hemoglobina; Cr – creatinina; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; BCC – bloqueador de canal de cálcio; TnI – troponina I. Obs: percentuais relativos ao total de procedimentos por coluna.

ng/ml como uma forma de padronização dos valores. Assim, a mediana em ng/ml foi utilizada como parâmetro de comparação devido à distribuição não normal dos valores obtidos. Porém, para a definição de elevação enzimática maior do que percentil 99, os pontos de corte específicos de cada ensaio foram mantidos.

A mediana da TnI pós-intervenção relacionada a todos procedimentos foi de 0,1 ng/ml (p25-p75 0,03-0,43 ng/ml), e não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois hospitais. Quando comparada com a mediana pré-procedimento, cuja aferição estava disponível em 344 casos, houve um aumento acima de 10 vezes o valor basal (Figura 6). Por outro lado,

Figura 6: Medianas de troponina I pré e pós-procedimento



Troponina pré p25-75: 0,001-0,02 ng/ml; Troponina pós p25-75: 0,04-0,49; n=344 intervenções.

enquanto a prevalência de qualquer elevação enzimática entre os 440 procedimentos foi de 74,1%, este mesmo desfecho foi 78,1% no INC e 62,5% no HS (p=0,001). Além da realização do procedimento no INC, outros fatores associados a qualquer elevação de TnI na análise univariada foram a idade ≥ 70 anos, sexo feminino, AC de múltiplos vasos, implante de múltiplos stents, a ausência de uso de AAS na admissão hospitalar, uso prévio de inibidor da ECA ou BRA e a não utilização de hipoglicemiantes orais ou insulina. Vale ressaltar que mesmo entre os pacientes do HS, o uso do ensaio laboratorial de alta sensibilidade não esteve associado à uma maior probabilidade de elevação enzimática (31,4 x 26,2%, p=0,556). Adicionalmente, embora as

medianas de creatinina basal entre os grupos com e sem elevação tenha sido semelhantes, os pacientes com valores acima de 1,3 mg/dl apresentaram medianas de TnI pós-procedimento

Tabela 6: Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com qualquer elevação enzimática acima do percentil 99 entre os pacientes com a informação registrada

Características	TnI < percentil 99 (%)	TnI ≥ percentil 99 (%)	p valor
Procedimentos, n (%)	114 (25,9)	326 (74,1)	----
Procedimentos no INC	63,2	78,5	0,001
Idade média, anos (DP ±)	62,3 (10,4)	65,4 (11,1)	0,008
Sexo masculino	82,5	68,1	0,003
Hipertensão arterial	92,7	94,5	0,506
Diabetes melitus	46,2	37,9	0,163
Dislipidemia	95,4	89,6	0,107
Tabagismo	50,9	65,6	0,066
HGB basal média, mg/dl (DP ±)	13,6 (1,3)	13,4 (1,6)	0,34
Mediana da Cr basal, mg/dl (p ₂₅ -p ₇₅)	0,97 (0,82-1,11)	0,95 (0,82-1,17)	0,557
Doença coronariana sintomática	83,7	84,3	0,908
Medicamentos em uso na admissão			
Aspirina	66,3	52,1	0,013
Outros antiplaquetários	36,6	29,5	0,183
Betabloqueadores	57,4	63,8	0,259
Inibidores da ECA ou BRA	58,4	70,7	0,023
BCC	19,8	29,6	0,056
Estatinas	68,3	66,6	0,745
Hipoglicemiantes ou insulina	31,7	21,2	0,033
Aspectos angiográficos e da intervenção			
>1 Vaso com lesão >70%	25,7	33,9	0,108
Angioplastia >1 vaso	15,9	31	0,002
>1 stent	28,3	49,5	<0,001
Média da TnI pós, ng/ml (DP ±)	0,03 (0,1)	1,34 (4,5)	0,002
Mediana da TnI pós, ng/ml (p ₂₅ -p ₇₅)	0,01 (0,004-0,03)	0,2 (0,07-0,71)	<0,001

INC – Instituto Nacional de Cardiologia; DP – desvio padrão; HGB – hemoglobina; Cr – creatinina; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; BCC – bloqueador de canal de cálcio; TnI – troponina I. Obs: percentuais obtidos excluindo-se os não informados para cada variável.

significativamente maiores (0,16 ng/ml p25-p75 0,06-0,8 x 0,09 ng/ml p25-p75 0,03-0,34, p=0,012). As diferenças entre os procedimentos com e sem qualquer elevação de troponina podem ser vistos na tabela 6.

Na análise multivariada por regressão logística, a maioria das variáveis inicialmente relacionadas a qualquer elevação enzimática mantiveram tal correlação, exceto sexo feminino. A seleção dos itens para compor o modelo considerou aqueles que apresentaram significância na análise univariada. A creatinina também foi acrescentada devido à sua correlação com níveis de TnI pós-procedimento, quando categorizada a partir de um corte de 1,3 mg/dl. Além disso, itens com correlações significativas entre si não foram incluídos de forma concomitante. Por isso, a variável “AC múltiplas” foi excluída da análise, uma vez que apresentou forte correlação com o

Tabela 7: Preditores independentes de qualquer elevação enzimática acima do percentil 99

Características (n=306)	Análise Univariada OR (95% CI)	p valor	Análise Multivariada OR (95% CI)	p valor
Idade ≥70 anos	1,89 (1,16 – 3,1)	0,011	3,69 (1,83 – 7,41)	<0,001
Sexo Feminino	2,2 (1,29 – 3,76)	0,004	1,72 (0,86 – 3,56)	0,14
Cr basal >1,3 mg/dl	1,61 (0,72 – 3,64)	0,247	1,61 (0,64 – 4,1)	0,315
Uso de Aspirina*	0,55 (0,34 – 0,89)	0,014	0,5 (0,28 – 0,91)	0,023
Uso de Inibidores da ECA/BRA*	1,72 (1,07 – 2,75)	0,024	1,98 (1,2 – 3,51)	0,019
Uso de Hipo/Insulina*	0,58 (0,35 – 0,96)	0,034	0,43 (0,22 – 0,82)	0,011
Implante >1 stent	2,48 (1,56 – 3,95)	<0,001	2,42 (1,34 – 4,36)	0,003
Procedimento no INC	2,13 (1,34 – 3,39)	0,001	2,22 (1,16 – 4,24)	0,015

*Uso na admissão hospitalar; Cr – creatinina; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; Hipo – hipoglicemiantes orais; INC – Instituto Nacional de Cardiologia; OR – razão de risco.

implante de múltiplos stents. Idade ≥70 anos, uso prévio de inibidores da ECA ou BRA, a realização do procedimento no INC e o implante de múltiplos stents permaneceram como preditores de elevação, enquanto o uso prévio de AAS e hipoglicemiantes ou insulina manteve a relação inversa com o desfecho, já observada na avaliação univariada (Tabela 7). Quando o desfecho analisado foi a elevação de TnI ≥5 vezes o percentil 99 do ensaio, a prevalência entre os 440 procedimentos caiu para 41,1%. Novamente o aumento do marcador foi mais frequente no INC do que no HS (44,2% x 32,1%, p=0,025). Outros fatores associados na análise univariada

Tabela 8: Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com elevações enzimáticas ≥ 5 vezes o percentil 99 entre os pacientes com a informação registrada

Características	TnI <5x percentil 99 (%)	TnI ≥ 5 x percentil 99 (%)	p valor
Procedimentos, n (%)	259 (58,9)	181 (41,1)	----
Procedimentos no INC	70,7	80,1	0,025
Idade média, anos (DP \pm)	64 (11,0)	65,5 (11,0)	0,177
Sexo masculino	75,3	66,9	0,053
Hipertensão arterial	93,9	94,2	0,924
Diabetes melitus	43,4	35,5	0,138
Dislipidemia	92,1	89,6	0,426
Tabagismo	54,4	73,4	0,012
HGB basal média, mg/dl (DP \pm)	13,5 (1,4)	13,5 (1,6)	0,973
Mediana da Cr basal, mg/dl (p ₂₅ -p ₇₅)	0,98 (0,82-1,13)	0,93 (0,82-1,18)	0,313
Doença coronariana sintomática	85,7	81,7	0,346
Medicamentos de uso prévio			
Aspirina	60,1	50	0,048
Outros antiplaquetários	32,9	29,3	0,449
Betabloqueadores	59,8	65,2	0,277
Inibidores da ECA ou BRA	63,4	73,2	0,042
BCC	24,1	31,1	0,126
Estatinas	70,5	62,2	0,084
Hipoglicemiantes ou insulina	28,6	17,6	0,012
Aspectos angiográficos e da intervenção			
>1 Vaso com lesão $\geq 70\%$	27,2	38,2	0,015
Angioplastia >1 vaso	23,3	32,6	0,03
>1 stent	36,2	55,3	<0,001
Troponina de alta sensibilidade	7,7	7,2	0,832
Média da TnI pós, ng/ml (DP \pm)	0,08 (0,3)	2,32 (5,87)	<0,001
Mediana da TnI pós, ng/ml (p ₂₅ -p ₇₅)	0,04 (0,02-0,08)	0,55 (0,26-1,5)	<0,001

INC – Instituto Nacional de Cardiologia; DP – desvio padrão; HGB – hemoglobina; Cr – creatinina; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; BCC – bloqueador de canal de cálcio; TnI – troponina I; Obs: percentuais obtidos excluindo-se os não informados para cada variável.

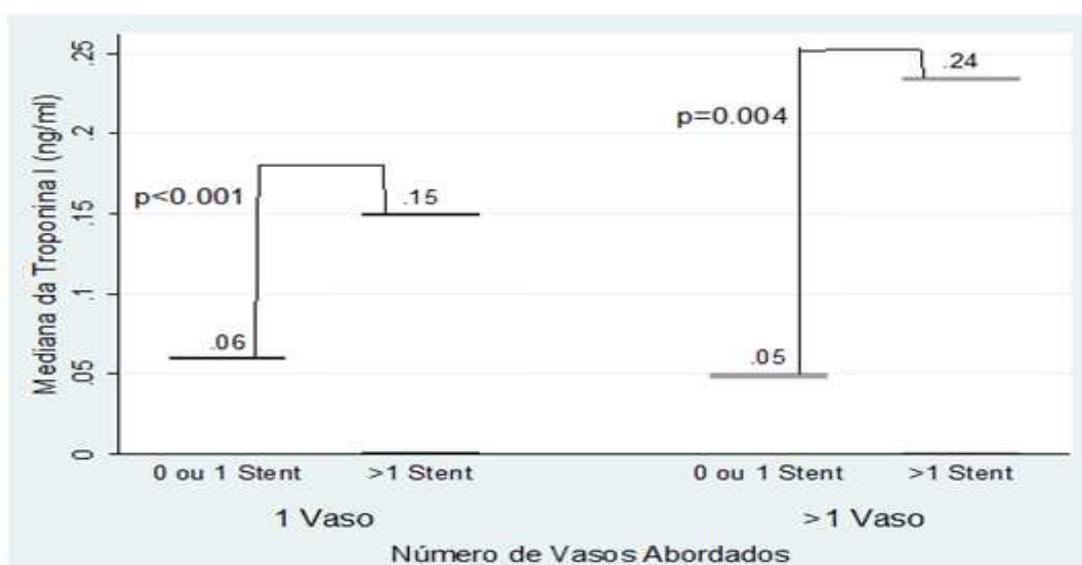
Tabela 9: Preditores independentes de elevações enzimáticas ≥ 5 vezes o percentil 99

Características (n=306)	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	OR (95% CI)	p valor	OR (95% CI)	p valor
Idade ≥ 70 anos	1,41 (0,95 – 2,12)	0,091	2,49 (1,39 – 4,47)	0,002
Sexo Feminino	1,51 (0,99 – 2,3)	0,054	1,55 (0,87 – 2,76)	0,136
Cr basal $>1,3$ mg/dl	1,64 (0,85 – 3,15)	0,14	1,59 (0,73 – 3,46)	0,24
Uso de Aspirina*	0,66 (0,44 – 0,99)	0,049	0,67 (0,4 – 1,11)	0,123
Uso de Inibidores da ECA/BRA*	1,57 (1,01 – 2,44)	0,043	2,3 (1,32 – 4,0)	0,003
Uso de Hipo/Insulina*	0,53 (0,32 – 0,87)	0,013	0,32 (0,16 - 0,62)	0,001
Implante >1 stent	2,18 (1,48 – 3,21)	$<0,001$	3,14 (1,87 – 5,28)	$<0,001$
Procedimento no INC	1,67 (1,06 – 2,63)	0,026	1,61 (0,88 – 2,96)	0,123

*Uso na admissão hospitalar; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; Hipo – hipoglicemiantes orais; INC – Instituto Nacional de Cardiologia; OR – razão de risco.

foram tabagismo, anatomia coronariana multivascular, AC de mais de 1 vaso, implante de múltiplos stents, a ausência de uso de AAS na admissão hospitalar, uso prévio de inibidor da ECA ou BRA e a não utilização de hipoglicemiantes orais ou insulina (Tabela 8). De forma semelhante aos casos com qualquer elevação enzimática, a hemoglobina basal média e a mediana da creatinina pré-procedimento foram equivalentes nos grupos com e sem elevação. Entretanto,

Figura 7: Mediana da troponina I pós-procedimento de acordo com o número de vasos abordados e stents implantados

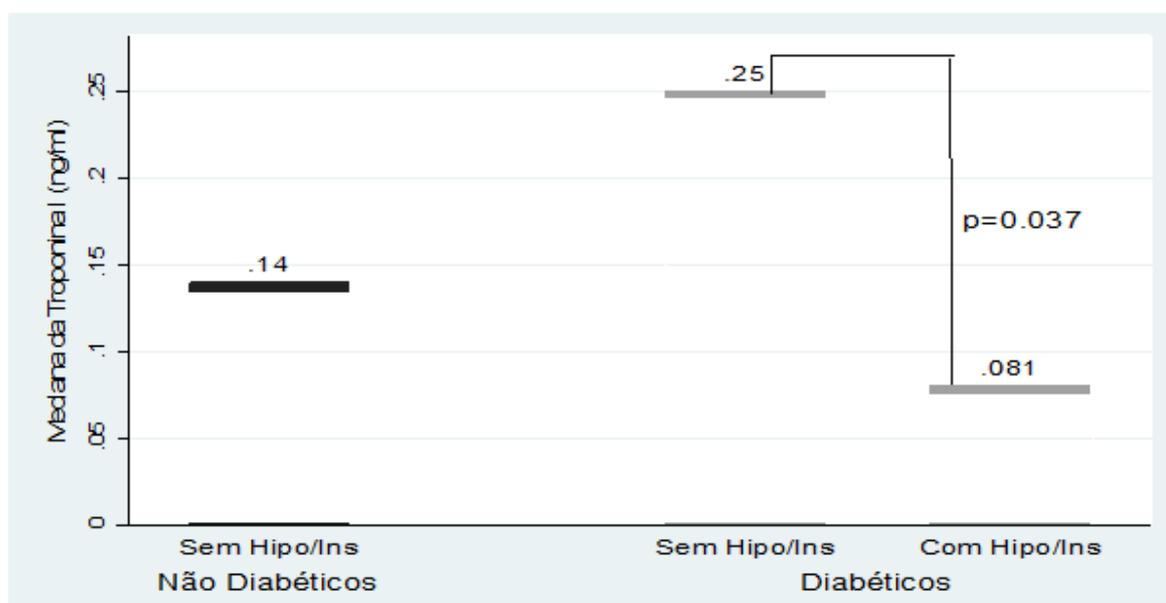


p25-p75 (ng/ml) - 1 vaso e ≤ 1 stent: 0,02-0,26; 1 vaso e >1 stent: 0,04-0,71; >1 vaso e ≤ 1 stent: 0,02-0,19; >1 vaso e >1 stent: 0,07-0,94; n=439 intervenções.

novamente a creatinina basal como variável categórica foi incluída no modelo múltiplo devido aos motivos já apresentados anteriormente. Além disso, embora a idade ≥ 70 anos e o sexo não tenham apresentado uma relação estatisticamente significativa na avaliação univariada com elevações enzimáticas ≥ 5 vezes, eles foram incluídos no modelo multivariado pela importância que tais fatores apresentam no âmbito da doença coronariana e pela forte correlação encontrada com qualquer elevação. Assim, na análise multivariada a idade ≥ 70 anos surgiu como preditora de elevações maiores de TnI, enquanto o implante de múltiplos stents e o uso prévio de inibidores da ECA ou BRA e hipoglicemiantes ou insulina mantiveram as tendências observadas na análise univariada (Tabela 9). Lesões multivasculares e angioplastia de múltiplos vasos não foram incluídos no modelo devido à correlação com o implante de múltiplos stents. Além disso, independentemente no número de vasos abordados, a quantidade de stents implantados se revelou um fator mais associado com os níveis de TnI no pós-procedimento (Figura 7). Tabagismo atual ou prévio também não foi incluído na análise multivariada devido ao elevado percentual de falta de registro nos prontuários.

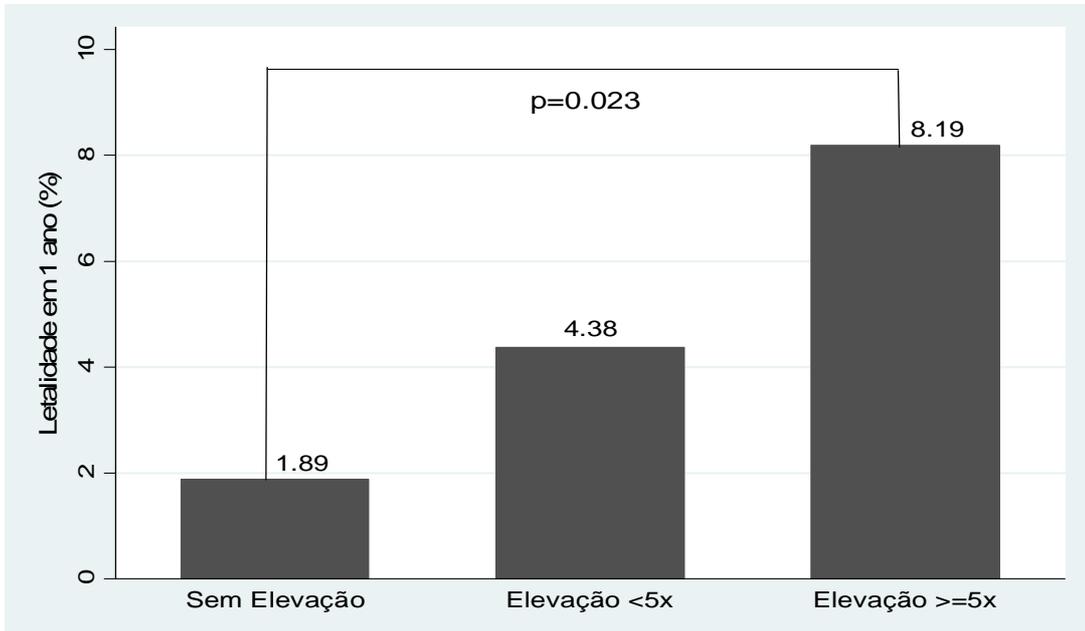
Além de o uso de hipoglicemiantes ou insulina na admissão hospitalar ter apresentado uma relação inversa com qualquer elevação e elevações $\geq 5x$ o percentil 99 de TnI, a sua presença também afetou de forma expressiva os níveis enzimáticos após o procedimento. Entre os

Figura 8: Tratamento hipoglicemiante e mediana da troponina pós-procedimento entre diabéticos e não-diabéticos



Hipo – hipoglicemiantes orais; Ins – insulina; p25-p75 (ng/ml) - não diabéticos: 0,03-0,53; diabéticos sem hipo/ins: 0,05-0,82; diabéticos com hipo/ins: 0,03-0,21; n=346 intervenções.

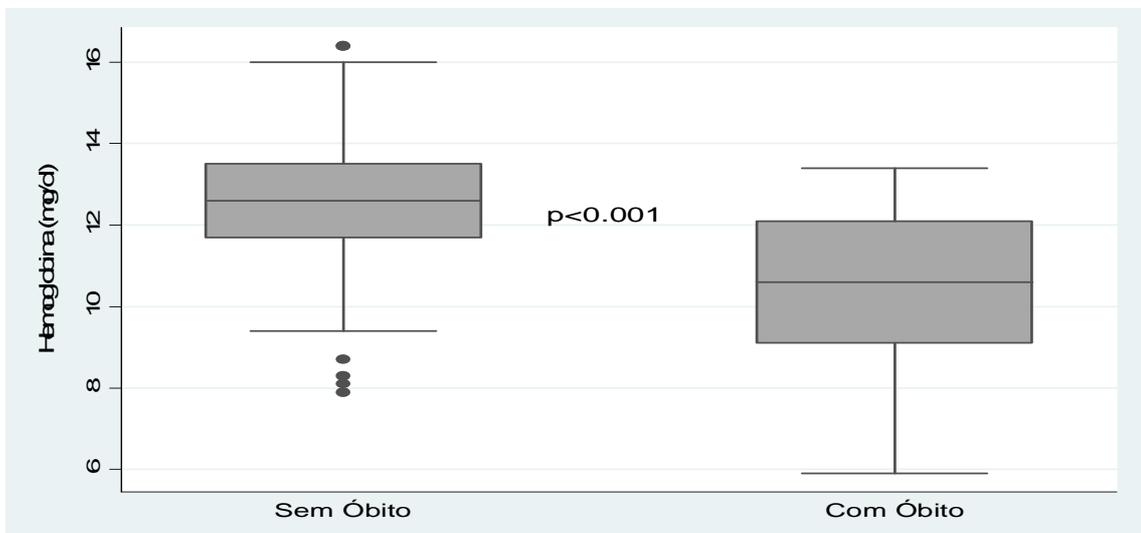
Figura 9: Níveis de troponina pós-procedimento e letalidade em 1 ano



diabéticos este efeito ficou claro, e o grupo em uso do tratamento apresentou uma mediana na TnI pós-procedimento significativamente menor. Além disso, mesmo quando comparado ao grupo de pacientes descritos em prontuário como não diabéticos, a mediana da TnI entre aqueles em uso de hipoglicemiantes ou insulina também foi menor (Figura 8).

Entre os 414 pacientes que constituíram os 440 procedimentos com troponina aferida, 22 evoluíram ao óbito dentro do primeiro ano após a intervenção, correspondendo a uma letalidade

Figura 10: Hemoglobina pós-procedimento de acordo com a ocorrência de óbito em 1 ano



n=261 pacientes.

Tabela 10: Características clínicas, laboratoriais e angiográficas de acordo com a letalidade até 1 ano após a angioplastia, entre os pacientes com a informação registrada

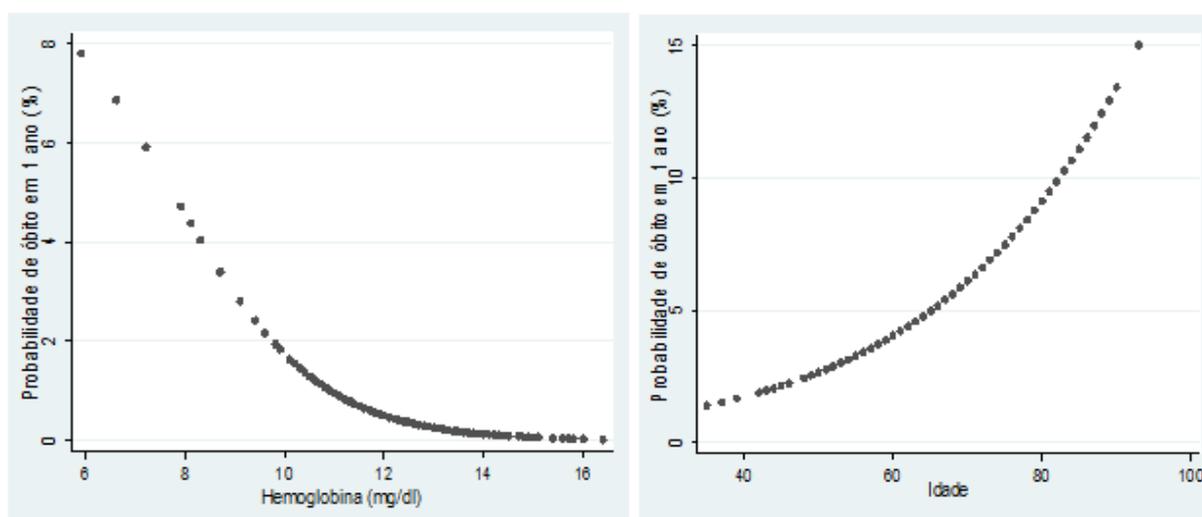
Características	Sem óbito (%)	Com óbito (%)	<i>p</i> valor
Pacientes, <i>n</i> (%)	392 (94,7)	22 (5,3)	----
Pacientes do INC	77,6	81,8	0,639
Idade média, anos (DP ±)	64 (10,9)	69,2 (10,1)	0,032
Sexo masculino	72,2	45,5	0,007
Hipertensão arterial	94	100	0,239
Diabetes melitus	38,9	68,4	0,011
Dislipidemia	91,5	77,8	0,073
Doença coronariana sintomática	84,6	88,2	0,682
HGB basal média, mg/dl (DP ±)	13,5 (1,5)	12,3 (1,9)	0,002
HGB média pós-ICP, mg/dl (DP ±)	12,5 (1,5)	10,4 (2,3)	<0,001
Mediana da Cr basal, mg/dl (p₂₅-p₇₅)	0,95 (0,82-1,14)	1,09 (0,87-1,82)	0,074
Mediana da Cr pós-ICP, mg/dl (p₂₅-p₇₅)	0,87 (0,75-1,01)	1,02 (0,85-1,9)	0,006
Medicamentos de uso prévio			
Aspirina	54,8	47,4	0,526
Outros antiplaquetários	30	42,1	0,266
Betabloqueadores	62,5	78,9	0,147
Inibidores da ECA ou BRA	67,7	84,2	0,132
BCC	27,3	26,3	0,923
Estatinas	67,2	57,9	0,405
Hipoglicemiantes ou insulina	23,2	31,6	0,402
Aspectos angiográficos e da intervenção			
>1 Vaso com obstrução ≥70%	30,7	18,2	0,243
Angioplastia >1 vaso	28,6	9,1	0,05
>1 stent	45,1	27,3	0,101
Qualquer complicação per ou pós-procedimento	21,4	36,4	0,101
Mediana da troponina pós-ICP, ng/ml (p₂₅-p₇₅)	0,1 (0,03-0,4)	0,29 (0,07-0,56)	0,07
Qualquer elevação de troponina pós-ICP	73,5	90,9	0,08
Elevação ≥ 5x percentil 99 de troponina pós-ICP	40,1	63,6	0,029

INC – Instituto Nacional de Cardiologia; HGB – hemoglobina; Cr – creatinina; ECA – enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador de receptor de angiotensina 2; BCC – bloqueador de canal de cálcio; TnI – troponina I; Obs: percentuais obtidos excluindo-se os não informados para cada variável.

de 5,3% no período. Dois pacientes morreram ainda na mesma internação, e não houve diferença significativa de letalidade de acordo com o hospital (INC 5,6% x HS 4,4%, $p=0,639$). A idade média daqueles que morreram foi significativamente maior (69,2 anos x 64 anos, $p=0,032$), e na análise univariada sexo feminino, DM, hemoglobina pós-intervenção <11 mg/dl, creatinina pós-procedimento $>1,3$ mg/dl e elevações de TnI ≥ 5 vezes o percentil 99 estiveram associados a um maior risco de morte em 1 ano (Tabela 10). A relação dos níveis de TnI pós-procedimento com este desfecho foi progressiva, variando desde 1,89% entre aqueles sem elevação, até 8,19% no grupo com elevações ≥ 5 vezes o percentil 99 (Figura 9). Vale mencionar que entre os 125 pacientes com a presença da informação relacionada à função ventricular, a insuficiência cardíaca também foi preditora de morte em 1 ano na análise univariada (19,5% x 2,4%, $p=0,001$).

Além disso, a hemoglobina basal média e o nível médio pós-procedimento também foram significativamente menores no grupo dos óbitos (12,3 mg/dl x 13,5 mg/dl, $p=0,002$ e 10,4 mg/dl x 12,5 mg/dl, $p<0,001$, respectivamente), como mostra a figura 10. A probabilidade de morte no primeiro ano apresentou relação diretamente proporcional à idade e inversa ao nível de hemoglobina pós-intervenção (Figura 11). O aumento foi mais evidente a partir dos 70 anos e abaixo de 11 mg/dl de hemoglobina.

Figura 11: Probabilidade de óbito em 1 ano de acordo com a idade e nível de hemoglobina pós-procedimento



Devido a falta de registro de algumas variáveis, a análise multivariada dos óbitos em 1 ano foi restrita a 205 pacientes, cuja letalidade foi maior do que os 209 pacientes não avaliados, embora sem significância estatística (7,32% x 3,35%, $p=0,085$). A análise incluiu todos os fatores

com significância estatística na avaliação univariada. A idade ≥ 70 anos também foi utilizada no modelo devido à maior média de faixa etária encontrada no grupo de óbitos. Ao mesmo tempo, as medidas basais de hemoglobina e creatinina não foram usadas na análise múltipla, devido às suas correlações com os níveis pós-procedimentos. Estes por sua vez foram inclusos no modelo, e permaneceram como os únicos determinantes independentes de letalidade em 1 ano (Tabela 10). Vale ressaltar ainda que níveis mais baixos de hemoglobina média pós-procedimento foram registrados no grupo com elevação enzimática ($12,3 \text{ mg/dl} \pm 1,6$ x $12,7 \text{ mg/dl} \pm 1,5$, $p=0,049$).

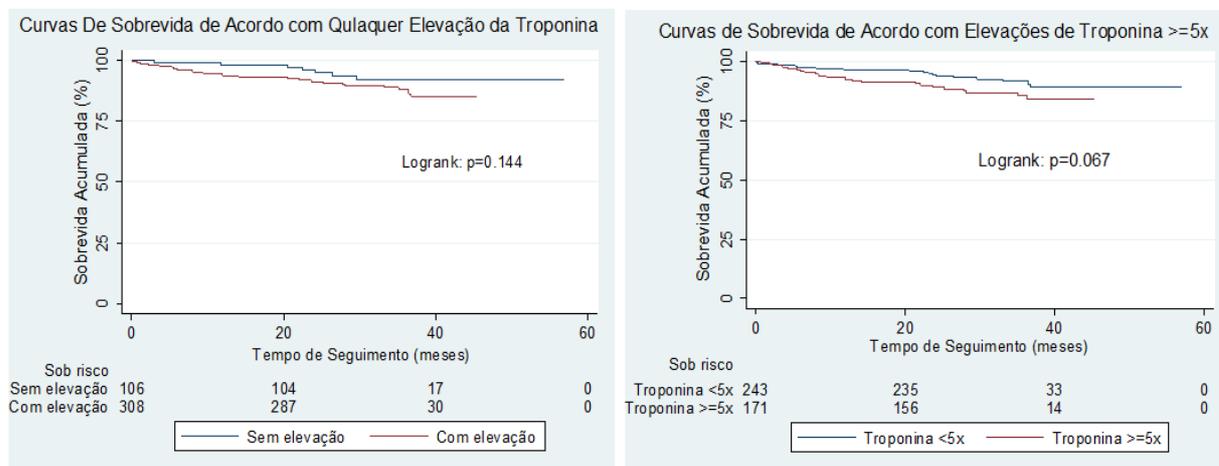
Tabela 11: Preditores independentes de letalidade em 1 ano

Características (n=205)	Análise Univariada OR (95% CI)	p valor	Análise Multivariada OR (95% CI)	p valor
Idade ≥ 70 anos	2,27 (0,96 – 5,37)	0,063	0,47 (0,12 – 1,82)	0,272
Sexo Feminino	3,12 (1,31 – 7,42)	0,01	1,0 (0,83 – 10,84)	0,093
Diabetes melitus	3,41 (1,26 – 9,21)	0,016	3,45 (0,92 – 12,89)	0,066
HGB pós-ICP $<11 \text{ mg/dl}$	6,5 (2,35 – 17,95)	$<0,001$	4,83 (1,29 – 18,13)	0,019
Cr pós-ICP $>1,3 \text{ mg/dl}$	6,77 (1,16 – 7,53)	$<0,001$	9,38 (2,19 – 40,12)	0,003
Elevação $\geq 5x$ de TnI pós-ICP	2,62 (1,07 – 6,39)	0,034	2,78 (0,73 – 10,53)	0,132

HGB – hemoglobina; Cr – creatinina; ICP – intervenção coronariana percutânea; TnI – troponina I; OR – razão de risco.

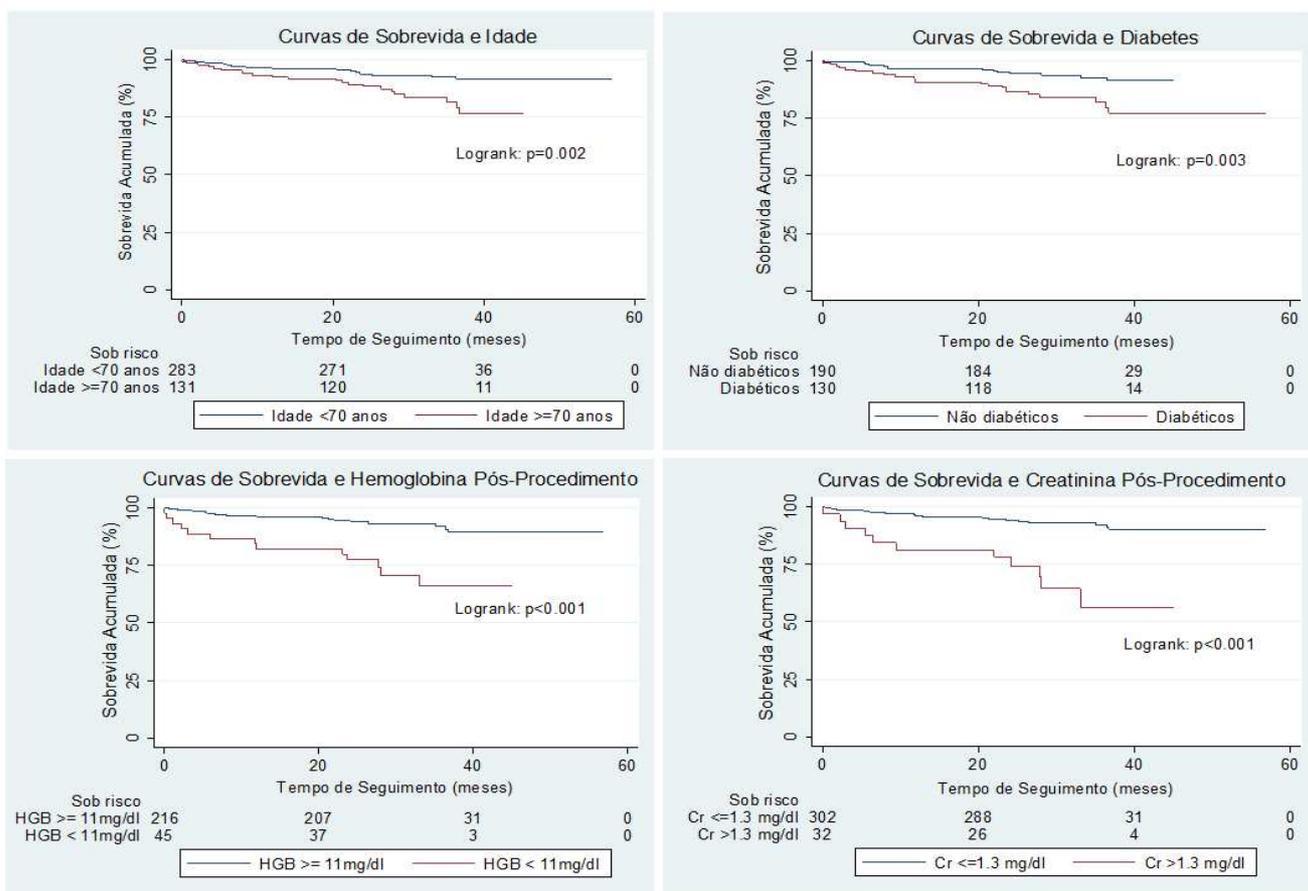
Os pacientes apresentaram um acompanhamento médio de 30,3 meses ($DP \pm 9,2$) após a realização do procedimento, período no qual ocorreram 42 mortes. A análise das curvas de sobrevida não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de troponina

Figura 12: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com elevações de troponina pós-procedimento



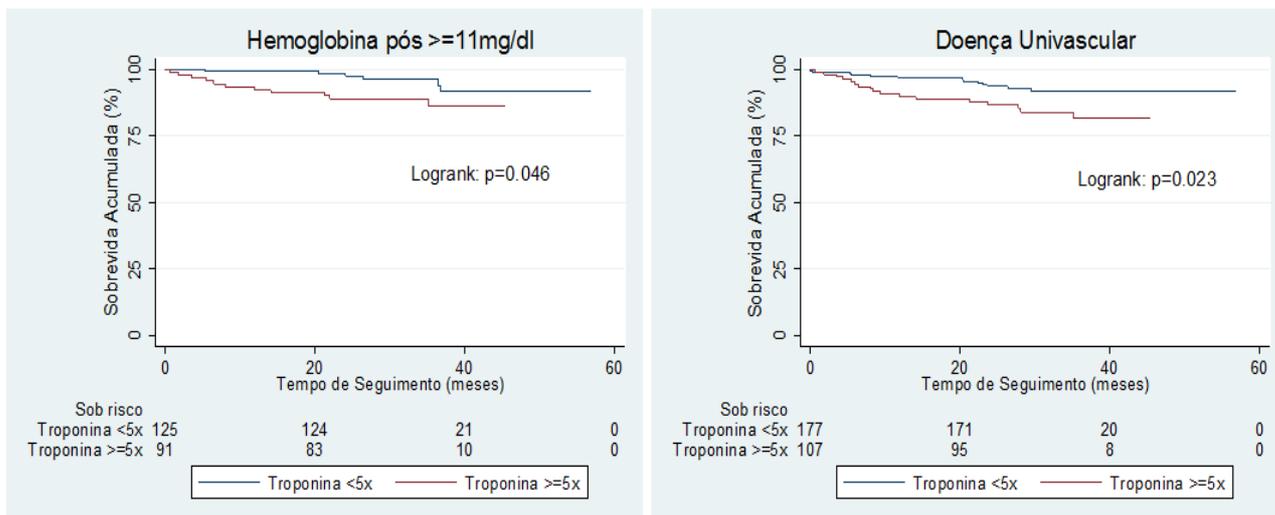
considerando todos os pacientes. Entretanto, observa-se uma clara separação do grupo com maior elevação após cerca de 12 meses de acompanhamento, embora as curvas permaneçam paralelas em seguida (Figura 12). O gênero e o hospital também não influenciaram o padrão de sobrevida, mas ela foi significativamente pior em quatro grupos específicos: idade ≥ 70 anos, hemoglobina pós-procedimento < 11 mg/dl, creatinina pós-intervenção $> 1,3$ mg/dl e DM (Figura 13). É importante frisar que as três primeiras variáveis estiveram estatisticamente associadas com níveis mais elevados de TnI pós-AC. Ainda assim, elevações de TnI ≥ 5 vezes o percentil 99 esteve relacionada a uma pior sobrevida nos subgrupos de pacientes com hemoglobina pós-intervenção ≥ 11 mg/dl ou doença univasular (Figura 14).

Figura 13: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a idade, presença de diabetes e níveis de hemoglobina e creatinina após o procedimento



HGB – hemoglobina; Cr - creatinina

Figura 14: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e elevações de troponina ≥ 5 vezes o percentil 99 em pacientes com hemoglobina pós-procedimento ≥ 11 mg/dl ou lesão de 1 vaso



Complicações per e pós-intervenção ocorreram após um total de 98 procedimentos, embora eventualmente mais de 1 evento tenha sido registrado associado a uma mesma intervenção. Não houve diferença estatisticamente significativa no número total de complicações entre os 2 hospitais, mas alguns eventos foram observados exclusivamente no INC (Tabela 11). O registro da complicação foi feito de acordo com diagnósticos apresentados em anotações do

Tabela 12: Incidência intra-hospitalar das principais complicações

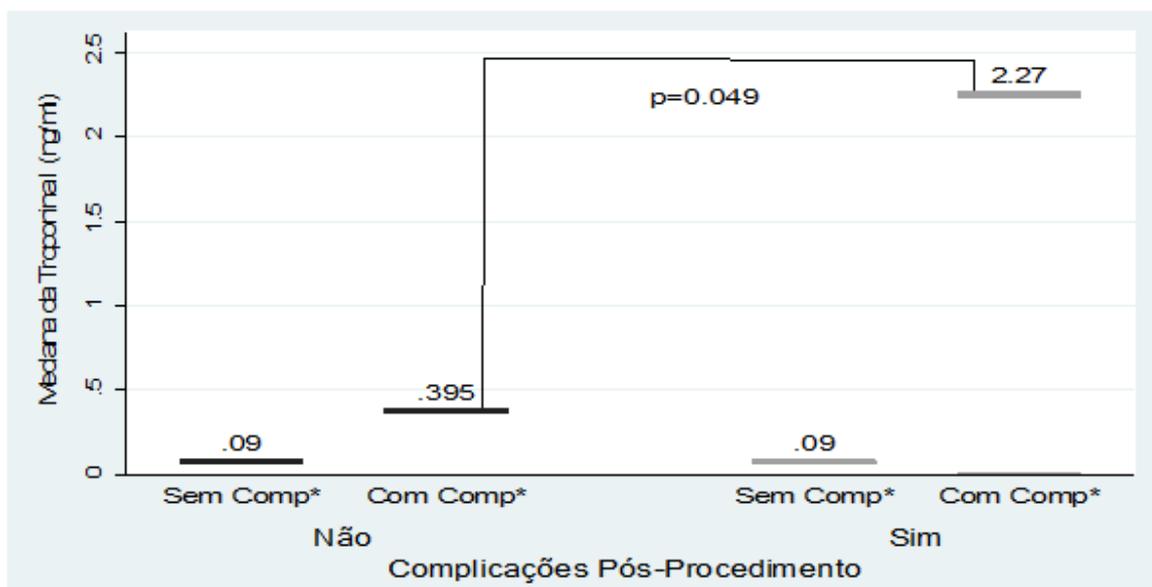
Complicação (n=440)	Total, n (%)	INC, n (%)	HS, n (%)
Síndrome Coronariana Aguda	24 (5,5)	19 (5,8)	5 (4,5)
Hemorragias	22 (5)	14 (4,3)	8 (7,1)
Hipotensão	16 (3,6)	15 (4,6)	1 (0,9)
Dissecção/Oclusão/Perfuração Cor.	14 (3,2)	14 (4,3)	0
Arritmias sintomáticas	7 (1,6)	7 (2,1)	0
Tamponamento Cardíaco	4 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,9)
Insuficiência Renal	4 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,7)
Total	91 (20,7)	73 (22,3)	18 (16,1)
Complicações menores*	19 (5,8)	17 (5,2)	2 (1,8)
Morte	2 (0,5)**	2 (0,6)***	0

INC – Instituto Nacional de Cardiologia; HS – Hospital Samaritano; Cor – coronariana; *crise hipertensiva, congestão pulmonar, retenção urinária, insucesso da angioplastia, convulsão; **n=414; ***n=322

prontuário, sem a aplicação de critérios diagnósticos. Ainda assim, foram consideradas apenas complicações com repercussão clínica, que tenham levado a alguma forma de intervenção diagnóstica e/ou terapêutica.

Elevações de TnI foram observadas sempre associadas a complicações per-procedimento. Além disso, a ocorrência subsequente de complicações na unidade pós-procedimento esteve associada a elevações enzimáticas mais significativas, sendo este achado um preditor de eventos

Figura 15: Complicações per e pós-procedimento e relação com os níveis de troponina



*complicações per-procedimento; p25-p75 (ng/ml) – sem complicações per ou pós: 0,03-0,32; com complicações per e sem pós: 0,05-1,48; sem complicações per e com pós: 0,04-0,4; com complicações per e pós: 0,1-19,3.

intra-hospitalares (Figura 15). Adicionalmente, houve uma redução expressiva dos níveis médios de hematócrito após o procedimento, quando comparado aos valores basais. A queda encontrada foi de quase 3 pontos (36,8% x 39,4%, $p < 0,001$), representando cerca de 1 bolsa de concentrado de hemácias para adultos. Este achado ocorreu de forma independente de qualquer registro de complicação no prontuário.

6 - DISCUSSÃO

Embora o foco do estudo atual seja a elevação enzimática pós-AC, a interpretação dos achados só poderá ser feita após uma análise inicial dos hospitais responsáveis pelos procedimentos e o perfil de pacientes que compuseram a população estudada. Entre 2013 e 2014 foram realizadas pelo SUS 2202 angioplastias no município do RJ.¹² Assim, considerando que 66,4% dos procedimentos foram feitos no INC, percebe-se a importância que tal instituição apresenta dentro do atendimento de alta complexidade cardiovascular do município e até mesmo do estado. Desta maneira, os resultados encontrados a partir dos dados oriundos deste hospital apresentam importante validade externa nacional, justamente pelo seu grande volume de atendimento e estrutura tecnológica. Por outro lado, o Hospital Samaritano – Botafogo é uma tradicional instituição privada conhecida por seu elevado padrão de atendimento médico e aparato tecnológico hospitalar, apesar de possuir um volume menor de atendimento. Ainda assim, seus resultados são representativos do que a rede privada pode oferecer no seu mais alto grau de qualidade, no contexto da alta complexidade cardiovascular.

A análise dos dados clínicos, laboratoriais e angiográficos coletados foi feita a partir do número total de procedimentos realizados, contemplando inclusive pacientes com mais de uma intervenção no período estudado. Esta forma de interpretação reflete exatamente qual o perfil de pacientes que foram levados ao tratamento percutâneo, uma vez que um mesmo indivíduo está repetidamente exposto às complicações da angioplastia toda vez que esta opção terapêutica é escolhida. Além disso, o dinamismo clínico individual resulta em condições de risco variáveis a cada procedimento. Para os desfechos de elevação enzimática esta foi a forma de avaliação, enquanto para o desfecho de morte por todas as causas os procedimentos repetidos foram excluídos e apenas o mais recente considerado, uma vez que este desfecho não é passível de repetição. Poucos autores abordam como analisar a repetição de pacientes neste contexto, mas a forma descrita no presente estudo foi relatada por Ricciardi e col. em publicação de 2003, que explorou a elevação enzimática pós-procedimento em 286 procedimentos consecutivos.⁴⁶

A população de pacientes eletivos foi escolhida visando isolar o efeito do procedimento e suas complicações sobre o prognóstico, além de minimizar qualquer confundimento de elevação enzimática potencialmente proporcionada por eventos agudos, primariamente coronarianos ou não. Os outros critérios de exclusão foram elaborados de acordo com o mesmo princípio. O perfil clínico resultante foi de uma população portadora em sua maioria de doença coronariana crônica,

ou com passado de uma instabilização no mínimo 2 semanas antes da admissão hospitalar, porém em menor escala. Além disso, a média de idade em torno de 65 anos e o predomínio do sexo masculino refletem epidemiologicamente o que se espera da doença, e são compatíveis com o que se observou na maioria dos estudos relacionados à elevação enzimática pós-AC. Este padrão foi identificado tanto em estudos nacionais quanto internacionais e mesmo em trabalhos mais recentes.^{36, 38,39,47} Porém, vale ressaltar que a média de idade no HS foi maior, possivelmente devido ao nível sócio econômico mais elevado dos pacientes, que possuíam diploma de curso superior em mais de 60% dos casos. Ainda, embora o percentual de falta de registro possa dificultar a interpretação das outras características clínicas, as prevalências de diabetes, dislipidemia e passado de coronariopatia também foram semelhantes ao resto da literatura. Por outro lado, o elevado percentual de hipertensos provavelmente foi resultado do critério adotado para o diagnóstico no presente estudo, uma vez que o uso de anti-hipertensivos, incluindo betabloqueadores, foi interpretado como a presença da doença.

O achado de lesão univascular em quase 70% dos pacientes sugeriu uma população de baixo risco de eventos a longo prazo, principalmente devido à baixa prevalência de disfunção ventricular, embora este dado tenha tido um elevado percentual de falta de registro. Ainda assim, a prevalência de 10,7% de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular foi semelhante ao encontrado em um grande estudo recente sobre IAM per-procedimento.⁴⁸ No estudo CASS, os pacientes univasculares e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 50\%$ apresentaram uma sobrevida em 10 anos de 85%, na vigência de tratamento clínico.⁴⁹ Da mesma forma, o padrão de intervenção entre os 440 procedimentos foi compatível com a anatomia, com mais de 70% das angioplastias ocorrendo em apenas 1 vaso, e com o implante de somente 1 stent em 60% dos casos.

Estes dados variam em outros trabalhos, mas considerando publicações mais recentes o número de pacientes multivasculares incluídos em estudos de intervenção percutânea parece estar aumentando. Ricciardi e col. avaliaram em publicação de 2003, 286 procedimentos consecutivos quanto à elevação enzimática pós-AC, e a prevalência de coronariopatia multivascular foi de apenas 13%.⁴⁶ Este percentual foi semelhante a outros estudos do início da década passada.³⁹ Por outro lado, em dois trabalhos publicados em 2014 e 2015 sobre o mesmo tema e com um número maior de pacientes, a prevalência de doença multivascular foi de 76,3 e 56,6%.^{47,50} Provavelmente isto reflete a tendência crescente do uso de stents farmacológicos em pacientes

com anatomia mais extensamente acometida em detrimento da cirurgia de revascularização, embora ainda faltem evidências para esta conduta.⁵¹

O critério utilizado do percentil 99 para o corte de TnI foi compatível com o que foi preconizado pela última definição de IAM publicada em 2012, assim como o aumento mínimo de 20% nos casos onde o exame basal já estivesse alterado. O corte acima de 5 vezes este percentil também foi baseado nesta diretriz, que o utiliza dentro da definição de infarto pós-angioplastia e de injúria miocárdica. Visando uniformizar a interpretação dos diversos ensaios disponíveis no mercado, o pré-requisito obrigatório para a confiabilidade do ensaio seria um coeficiente de variação (CV) $\leq 10\%$ no ponto de corte definido pelo fabricante. Caso este coeficiente seja $>10\%$ a sensibilidade do exame diminui, sem modificar o percentual de falso-positivos, e valores acima de 20% não são recomendados.²⁶ O kit utilizado em mais de 90% dos casos no presente estudo considerou pontos de corte diferentes para homens e mulheres, baseado em estudos com indivíduos saudáveis (0,033 ng/ml e 0,013 ng/ml, respectivamente). Ainda de acordo com o fabricante, um CV de 10% é alcançado com um corte de 0,032 ng/ml. Isto significa que para os homens, o corte utilizado permaneceu de acordo com um CV ideal, mas no caso das mulheres ficou entre 10% e 20%. Teoricamente a sensibilidade de aferição neste subgrupo poderia ter sido menor, mas considerando o percentual ainda maior de elevação que foi detectado (83,9%) é pouco provável que isto tenha ocorrido. Além disso, poucos laboratórios têm conseguido alcançar um CV ideal no nível de corte do percentil 99, e kits com precisão intermediária (CV 10-20%) ainda não foram associados ao comprometimento do manejo clínico de pacientes com suspeita de lesão miocárdica.⁵²

O limite de tempo a partir do qual a aferição da troponina seria considerada como pós-procedimento foi escolhido após um estudo piloto de 10 prontuários em cada hospital. Embora a última diretriz recomende a primeira aferição após 3-6 horas do momento da angioplastia, verificou-se que a maioria dos pacientes com aferições após 2 horas já apresentavam elevações enzimáticas que seriam desconsideradas com o corte mais tardio.²⁶ Além disso, o momento ideal para a coleta da amostra visando diagnosticar a elevação de troponina pós-procedimento não está definido, pois sua cinética nestas circunstâncias foi pouco estudada.⁵³ De qualquer maneira, quando mais de uma aferição estava disponível dentro das primeiras 24 horas, o maior valor era considerado. Além disso, a sensibilidade da TnI para lesão miocárdica pode chegar a 90% entre 2 a 6 horas, e a alta prevalência de alteração enzimática encontrada corrobora que o corte

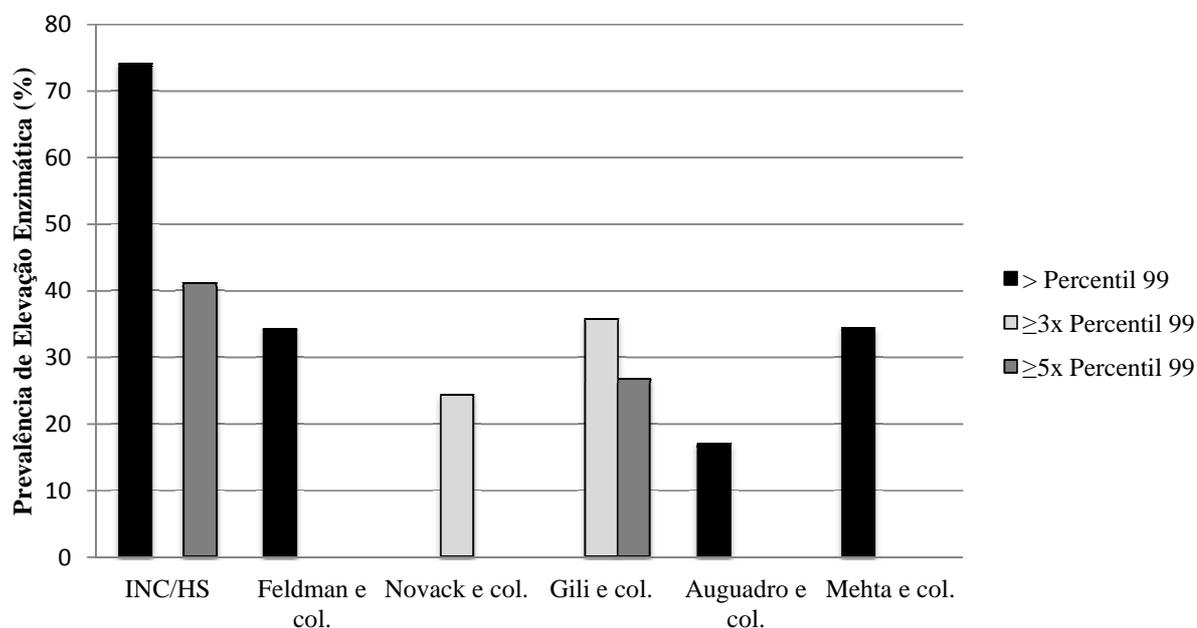
estabelecido foi adequado.⁵⁴ Para o restante dos exames laboratoriais, nenhum limite específico de tempo foi considerado e a maioria das amostras registradas foram coletadas nas primeiras 24 horas após a intervenção, o que poderia ter subestimado a detecção de sangramentos subclínicos e dano renal associado ao contraste.

As prevalências de qualquer elevação enzimática de 74,1% e de 41,1% para níveis ≥ 5 vezes o percentil 99 foram significativamente altas quando comparadas com a literatura nacional e internacional, embora elevações em até 73% dos casos já tenham sido registradas.³¹ Mesmo no HS, onde o percentual de elevação foi menor, o valor ainda foi acima do que geralmente é publicado. No INC, a possibilidade de um viés de seleção dos pacientes submetidos à aferição enzimática poderia ser considerada, mas as semelhanças nas características clínicas, letalidade em 1 ano e sobrevida em relação àqueles sem aferições torna esta hipótese pouco provável.

A maior e mais recente metanálise que incluiu 22,353 pacientes, publicada por Feldman e col. em 2011, analisou estudos até 2009 e registrou elevações de TnI ou TnT entre 14 e 52%, com uma média de 34,3% quando a primeira enzima foi utilizada.³⁹ Desde então, outros estudos já abordaram o mesmo tema, mas sem mudanças importantes nas prevalências registradas. Entretanto, vale ressaltar que a comparação entre os estudos é problemática devido a diferentes perfis clínicos e níveis de corte acima do percentil 99 que foram adotados. No trabalho de Auguadro e col., a prevalência de qualquer elevação de TnI foi de apenas 17% entre 1,532 pacientes consecutivos submetidos apenas a procedimentos eletivos.⁴⁷ Mehta e col., em trabalho ainda mais recente, documentaram um percentual de elevação de TnT em 34,4% após 302 procedimentos eletivos.⁵⁵ Mesmo considerando o corte mais elevado de 5 vezes o percentil 99, Gili e col. verificaram uma elevação de 26,7% entre 712 procedimentos fora do contexto do IAM. Todas estas prevalências foram consideravelmente abaixo do que foi encontrado no presente estudo, alertando para a necessidade de explorar as razões para tal achado.⁵⁰ A figura 16 compara os percentuais de elevação de TnI ou TnT entre diferentes estudos.

Estes resultados mostram que a elevação enzimática neste contexto não é apenas um evento inerente à angioplastia. Considerando que uma proporção apreciável dos pacientes não evoluiu com a alteração, significa que trata-se de um desfecho perfeitamente evitável e que merece mais atenção do que as últimas diretrizes e definições de IAM têm sugerido. Desta forma,

Figura 16: Prevalência de elevação de troponinas T ou I em três níveis de corte no INC/HS e literatura^{39,47,50,55,56}



INC – Instituto Nacional de Cardiologia; HS – Hospital Samaritano

uma vez determinada que sua prevalência não é desprezível, a próxima etapa consiste na determinação dos seus fatores de risco. No estudo atual, alguns preditores de elevação enzimática se comportaram de forma análoga ao que já se observou em outros estudos. Embora resultados ambíguos em relação ao efeito da idade neste contexto tenham sido descritos, o risco parece aumentar proporcionalmente à faixa etária, como foi visto no estudo de Novak e col. e descrito em diversas publicações sobre o assunto.^{30,32,56} Além de ser um marcador para outros determinantes de risco, esta variável se comportou como um importante preditor independente de qualquer elevação enzimática e de elevações ≥ 5 vezes o percentil 99. Por outro lado, o sexo feminino não apresentou o mesmo grau de associação com elevações maiores de TnI, ainda que a letalidade em 1 ano deste grupo tenha sido maior. Inclusive, Braga e col. também encontraram um pior prognóstico entre pacientes do sexo feminino que evoluíram com elevação enzimática pós-angioplastia.⁴¹

O achado de maiores níveis de TnI pós-procedimento entre pacientes com creatinina basal acima de 1,3 mg/dl não deve ser interpretado apenas como uma consequência da menor depuração plasmática da enzima devido à disfunção renal. O uso da TnI como marcador de lesão miocárdica está associado à menores percentuais de elevações não associadas a eventos cardíacos

primários em pacientes com disfunção renal, quando comparada à TnT. Um estudo de 733 pacientes assintomáticos com doença renal crônica terminal em terapia dialítica intermitente mostrou uma prevalência de elevação de TnT acima do percentil 99 de 82%, contra apenas 6% em relação à TnI.⁵⁷ Além disso, a insuficiência renal crônica é reconhecida como um fator de risco para elevação enzimática pós-angioplastia, mantendo o mesmo valor clínico encontrado em outros cenários.^{29,58}

O padrão de tratamento farmacológico no momento da admissão hospitalar também influenciou significativamente o risco de elevação enzimática. O AAS apresentou um efeito protetor e seu uso esteve inversamente associado, de forma independente, ao risco de qualquer elevação enzimática. Tal achado não surpreende, uma vez que a terapia antiplaquetária constitui um componente essencial de prevenção de dano miocárdico associado a eventos coronarianos, justamente pela fisiopatologia de ativação e agregação plaquetária envolvida. Inclusive, estudos também sugerem que o clopidogrel poderia apresentar o mesmo efeito, embora esta associação não tenha sido encontrada no presente trabalho.⁵⁹ Além disso, o papel do tromboxano A₂ no processo de obstrução da microvasculatura coronariana, que faz parte da fisiopatologia da lesão miocárdica per-procedimento, já foi sugerido por Basili e col.. Este trabalho mostrou uma maior taxa de perfusão microvascular e menor percentual de elevação enzimática em pacientes já previamente em uso de aspirina, mas que receberam uma dose de ataque antes da intervenção percutânea.⁶⁰ Como esta prática não foi padronizada no estudo atual, é possível que o grau de proteção potencialmente conferido pelo uso de AAS tenha sido subestimado.

O uso de tratamento farmacológico para DM, sejam hipoglicemiantes orais e/ou insulina, também foi inversamente associado a elevações enzimáticas, mesmo analisando modelos multivariados e valores ≥ 5 vezes o percentil 99. Considerando que o DM é um fator de risco para IAM pós-AC, uma explicação possível poderia ser a relação deste achado com um melhor controle clínico da glicemia, resultando em doença coronariana menos extensa, com subseqüentes menos abordagens, além de melhores valores de função renal, embora estas explicações sejam apenas hipotéticas.^{30,32} De qualquer forma, um estudo conduzido por Madani e col. em 1,012 pacientes diabéticos avaliou os efeitos de variações glicêmicas nos valores de TnI pós-AC, e verificaram que flutuações para ambos os extremos de hipo e hiperglicemia estiveram associados e lesão miocárdica.⁶¹ Porém, no presente estudo vale ressaltar que mesmo entre os diabéticos, o uso de tratamento hipoglicemiante esteve associado a valores menores de TnI pós-intervenção,

sugerindo que a hiperglicemia poderia ter um papel mais importante na lesão miocárdica neste cenário. Além disso, os valores de TnI no grupo sem diagnóstico de DM também foram maiores do que o grupo diabético tratado, embora menor do que o não tratado. Tailakh e col. mostraram que cerca de 20% dos pacientes consecutivamente encaminhados para AC possuem DM não-diagnosticado, o que poderia explicar em parte o que foi encontrado no estudo atual.⁶² Além disso, a síndrome metabólica e resistência insulínica também estão associados a elevações enzimáticas pós-procedimento e poderiam estar presentes de forma não desprezível no grupo sem DM diagnosticado, contribuindo ainda mais para os resultados em questão.^{63,64}

Ao contrário do AAS e tratamento hipoglicemiante, o uso de inibidores da ECA ou BRA aumentaram de forma independente o risco de qualquer elevação ou ≥ 5 vezes o percentil 99 de TnI. Este é o primeiro estudo onde tal associação foi encontrada, uma vez que um efeito protetor já havia sido sugerido neste contexto por Ozcan e col. e Aleti e col., considerando a via de administração oral dos fármacos. Entretanto, vale ressaltar que no primeiro estudo o uso de inibidores da ECA esteve associado à elevação enzimática na análise univariada, e o trabalho de Aleti e col. foi realizado apenas com a aferição da CK-MB.^{65,66} Além disso, outro estudo já sugeriu uma relação destas drogas com elevações de troponina após cirurgias de coluna e modelos experimentais em ratos já descreveram elevações enzimáticas associadas aos inibidores da ECA após a indução de isquemia e subsequente reperfusão.^{67,68} Entre as principais hipóteses para este achado, vale destacar a possibilidade de hipotensão per-procedimento e piora da perfusão miocárdica induzida pela droga, embora os registros em prontuário não tenham revelado um maior percentual de complicações nestes pacientes. A vasodilatação coronariana local seria outro efeito possível, resultando em uma maior depuração enzimática para a periferia sem necessariamente representar um maior grau de dano miocárdico. Por último, uma interferência direta sobre o ensaio laboratorial e leitura dos níveis sanguíneos de TnI também não pode ser descartado. Vale mencionar também que mesmo entre os 86 pacientes com função ventricular normal confirmada, cujo comprometimento poderia ser um fator confundidor, a relação encontrada foi mantida.

Aspectos relacionados à intervenção também influenciaram diretamente os resultados. Tanto a AC de múltiplos vasos quanto o implante de múltiplos stents estiveram associados a qualquer elevação ou valores ≥ 5 vezes o limite de TnI. A maior manipulação do leito coronariano com subsequente liberação distal de debris das placas abordadas, lesão endotelial e

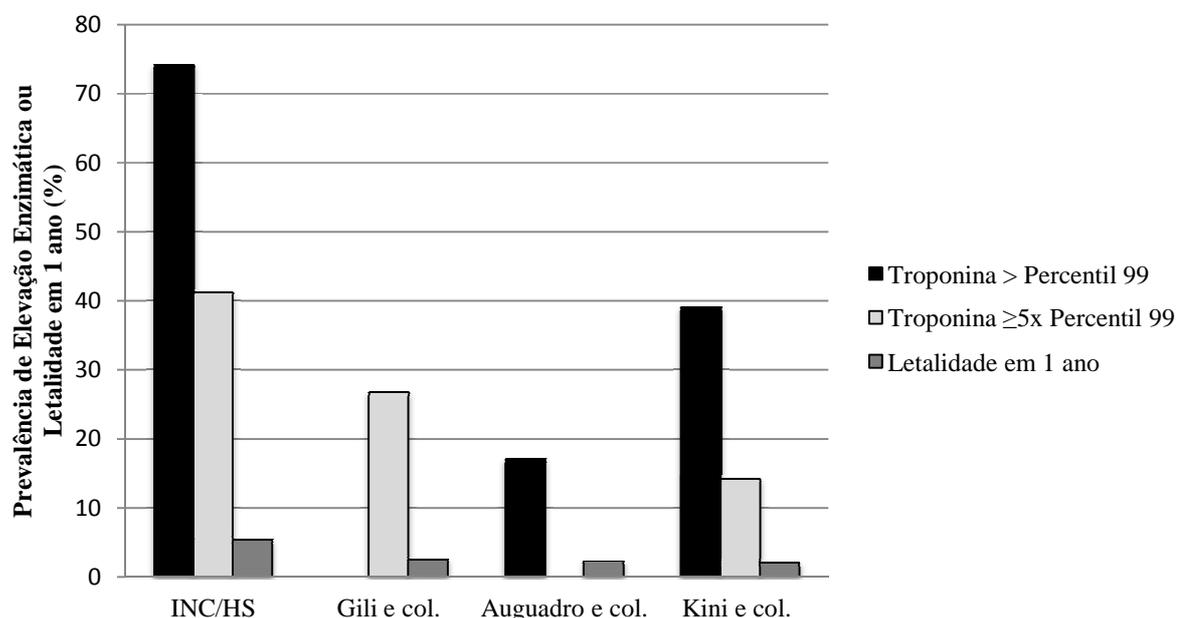
inflamação local poderiam explicar tais achados. Entretanto, vale notar que o número de stents foi um determinante mais importante elevação enzimática. Os pacientes que apresentaram apenas 1 stent implantado, independentemente do número de vasos angioplastados, tiveram medianas de TnI pós-intervenção semelhantes (Figura 7). Entretanto, a influência do número de vasos tratados ficou evidente somente nos casos com implantes de múltiplos stents. A presença do stent como corpo estranho poderia intensificar a reação inflamatória local endotelial e amplificar a liberação dos marcadores de injúria imediatamente após a intervenção, embora esta hipótese ainda não tenha sido comprovada. Ainda assim, o papel e o peso destes dois componentes técnicos do procedimento têm sido descritos de forma variável na literatura. Enquanto nos trabalhos de Mandadi e col. e Loeb e col. somente o número de stents esteve estatisticamente associado ao risco de elevação enzimática, em dois estudos conduzidos por Nienhuis e col. a abordagem de múltiplos vasos predominou como fator de risco.^{31,69-71} Esta variação pode ser fruto de outras variáveis técnicas não consideradas no estudo atual, como o comprimento e diâmetro dos stents utilizados, assim como a pressão aplicada no balão no momento da insuflação durante a AC.

O centro responsável pelo procedimento também foi um preditor independente de elevação enzimática, com uma prevalência maior no INC. Primeiramente, os pacientes que integram os dois grupos apresentam características clínicas distintas que podem justificar em parte estes achados. Embora a média de idade tenha sido mais elevada no HS, no INC os percentuais de mulheres e de uso de inibidores da ECA ou BRA foram maiores. Além disso, o uso de AAS e de terapia hipoglicemiante foi menor. Quanto aos aspectos da intervenção, houve um maior percentual de AC de múltiplos vasos e implantes de múltiplos stents no INC, embora este hospital tenha apresentando menos pacientes multivasculares. Outros fatores possivelmente envolvidos que podem variar entre hospitais são as vias de acesso arterial e predomínio de hora do dia e dia da semana nos quais os procedimentos são realizados. Fournier e col. verificaram que AC feitas a partir de 12:00 são significativamente mais associadas a IAM pós-procedimento.⁷² Além disso, diversos estudos já demonstraram menores percentuais de complicações e de eventos adversos clinicamente relevantes em pacientes submetidos à AC através do acesso pela artéria radial, quando comparado ao acesso femoral.⁷³

O percentual de óbitos intra-hospitalares entre os 414 pacientes foi de apenas 0,5%, valor consideravelmente inferior à taxa de letalidade nacional de 2,16% e estadual (RJ) de 1,56% no SUS, associados a angioplastias eletivas em 2015.¹² Embora os procedimentos sejam eletivos,

isto reforça os papéis do INC e do HS como hospitais de referência para procedimentos invasivos deste porte no SUS e no sistema privado, respectivamente. Por outro lado, a letalidade em 1 ano de 5,3% foi elevada considerando que houve um predomínio de doença univascular e poucos casos de insuficiência cardíaca relatada em prontuário. No estudo CASS, a letalidade anual de pacientes univasculares e com função preservada do ventrículo esquerdo mantidos em tratamento clínico foi 1,5%, após 10 anos de acompanhamento. Mesmo considerando os pacientes trivasculares com disfunção ventricular, a letalidade anual encontrada no mesmo estudo foi 4,3%.⁴⁹ Assim, embora a metodologia de pesquisa dos óbitos estivesse sujeita a falhas, os valores de letalidade encontrados sugerem que a sensibilidade do método foi adequada. Além disso, outros trabalhos relacionados ao estudo do IAM per-procedimento também apresentaram percentuais inferiores, e todos eles apresentaram menores prevalências de elevação enzimática do que o estudo atual (Figura 17).

Figura 17: Prevalência de elevação de troponinas T ou I e letalidade em 1 ano no INC/HS e literatura^{47,50,74}



INC – Instituto Nacional de Cardiologia; HS – Hospital Samaritano

Houve uma associação de dose-resposta entre a elevação enzimática e letalidade em 1 ano, alcançando um valor estatisticamente significativo de 8,19%, em relação ao grupo sem elevação, quando os níveis eram ≥ 5 vezes o percentil 99 (Figura 10). Talvez este seja um dos motivos que justifiquem a letalidade semelhante entre os dois hospitais, uma vez que o INC não

foi independentemente associado a elevações enzimáticas nesta faixa. Ainda assim, o valor encontrado foi maior do que letalidade anual de pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda (5%), de acordo com o estudo CASS.⁴⁹ Desta forma, a elevação enzimática, principalmente em níveis maiores, parece ser um marcador prognóstico que sinaliza uma mudança evolutiva de pacientes anteriormente de baixo risco conforme a sua anatomia coronariana e função ventricular, para doentes com alto risco de morte a médio prazo.

A análise das curvas de sobrevida dos pacientes com elevação e sem elevação de TnI, revelou uma separação após cerca de 12 meses de evolução, que é mais evidente entre aqueles com valores enzimáticos mais altos (Figura 12). Posteriormente, as curvas parecem correr em paralelo, quase alcançado uma diferença estatisticamente significativa, que possivelmente teria surgido com um número maior de pacientes. Ainda assim, a influência da elevação de TnI \geq 5 vezes percentil 99 sobre o prognóstico de pacientes de baixo risco, ficou ainda mais evidente na avaliação da sobrevida dos subgrupos de pacientes univasculares ou sem queda de hemoglobina pós-intervenção. Em ambos os casos a sobrevida foi significativamente pior entre aqueles com elevação enzimática (Figura 14).

Embora alguns trabalhos tenham divulgado resultados opostos, os achados do estudo atual são compatíveis com a maior parte da literatura, cujos resultados também reforçam o papel da lesão miocárdica per-procedimento no prognóstico. Feldman e col. relataram um aumento de 45% na letalidade a longo prazo de pacientes com IAM pós-procedimento, em metanálise com 22,353 pacientes. Recentemente, Augadro e col. em pesquisa com 1,532 casos também encontram uma incidência de eventos clínicos adversos significativamente maior entre aqueles com qualquer elevação de TnI. Portanto, a elevação enzimática pós-intervenção parece se comportar como um desfecho substituto confiável para prever o prognóstico de pacientes submetidos a AC eletiva.

Na avaliação de outras variáveis, foi observada uma relação de dose-resposta da idade com o risco de óbito em 1 ano, e aqueles com idade \geq 70 anos apresentaram uma sobrevida pior a longo prazo, o que é esperado dentro da evolução natural da doença coronariana. Da mesma forma, um pior prognóstico foi observado entre as mulheres, conforme já foi destacado anteriormente. Embora a presença de DM também tenha apresentado o mesmo tipo de associação, inclusive com uma sobrevida pior, a queda de hemoglobina ou elevação de creatinina se revelaram os mais importantes preditores independentes de morte após a intervenção. Assim

como a idade, uma relação de dose-resposta entre o valor de hemoglobina pós-intervenção e probabilidade de óbito em 1 ano também foi observada, embora de forma inversa (Figura 11). A sobrevida destes pacientes também foi consideravelmente pior, reforçando o importante papel da hemorragia no prognóstico, conforme visto no estudo de Lindsey e col.. Neste trabalho, o sangramento per-procedimento foi definido de acordo com critérios TIMI e aumentou em quase 4 vezes o risco de morte em 1 ano, em 5,961 pacientes avaliados. Assim como o estudo atual, o mesmo padrão de dose-resposta também foi observado por Lindsey e col., em relação ao desfecho de letalidade a longo prazo.⁷⁵

Estes dados são ainda mais preocupantes quando se percebe que a queda média de hematócrito após o procedimento no estudo atual foi equivalente a quase uma bolsa de hemácias para adultos, e não apresentou correlação com registros de sangramentos em prontuário. Isto prejudica o reconhecimento de que medidas direcionadas para a redução de sangramento per e pós-procedimento como a preferência pelo acesso radial, o uso de doses adequadas de heparina, a administração de protamina quando necessário, e a garantia de valores normais de hemoglobina antes de procedimentos eletivos, poderiam melhorar a evolução pós-procedimento. Além disso, vale frisar que a associação de baixos níveis de hemoglobina pós-intervenção com lesão miocárdica ficou evidente pelos valores mais baixos desta variável entre aqueles com elevação de TnI. A anemia é extremamente deletéria para o miocárdio isquêmico, aumentando o consumo de oxigênio pela taquicardia ao mesmo tempo em que reduz a sua oferta.

Apesar de a lesão renal após o procedimento ter sido subestimada pelo momento precoce de aferição da creatinina, a elevação deste marcador foi uma preditora independente de letalidade em 1 ano e esteve associada a uma piora na sobrevida. Pacientes com valores acima de 1,3 mg/dl constituíram um grupo de maior risco e representaram 10,31% dos casos (Figura 13). Além disso, estes indivíduos tiveram medianas de TnI pós-intervenção mais elevadas (0,24 ng/ml p25-p75 0,06-0,81 x 0,1 ng/ml p25-p75 0,03-0,44, $p=0,015$), reforçando novamente a influência da lesão miocárdica na letalidade. Ainda assim, embora a relação da insuficiência renal induzida por contraste no prognóstico esteja bem descrita, ela representa mais uma complicação com relevância clínica subdiagnosticada em prontuário no presente estudo.⁷⁶

Excluindo os dois casos de óbito de intra-hospitalar, as complicações per e pós-procedimentos foram frequentes (total de 20,7%), mesmo considerando apenas os eventos com mais relevância clínica, embora todas foram claramente subdiagnosticadas em ambos os

hospitais. Este fato ficou evidente na análise anterior da queda de hemoglobina e elevação de creatinina pós-intervenção. Ainda assim, os percentuais foram maiores do que os descritos na literatura, inclusive comparando com outros estudos do SUS. Mallet et col. analisaram 529 prontuários de pacientes submetidos a AC em 4 hospitais do estado do RJ, entre 1999 e 2003. Neste trabalho, o percentual de complicações após os procedimentos realizados em pacientes com coronariopatia estável chegou a 6%, considerando IAM, hipotensão, insuficiência cardíaca, eventos cerebrovasculares, insuficiência renal ou hemorragias.¹⁴

Analisando-se a relação das complicações com valores de TnI pós-intervenção, foi observada uma elevação enzimática apenas entre os pacientes com eventos durante a AC. Neste contexto, os principais foram dissecção coronariana, oclusão luminal e perfuração, com ou sem tamponamento cardíaco. Entretanto, valores significativamente maiores de TnI foram observados entre os pacientes que também apresentaram eventos adversos no período pós-procedimento, já na unidade de terapia intensiva. Isto sugere um papel da TnI pós-intervenção em prever eventos não-fatais ainda no período intra-hospitalar, mas que poderiam influenciar a sobrevida a longo prazo, como a insuficiência renal e hemorragias.

7 – LIMITAÇÕES

O estudo apresenta limitações que precisam ser reconhecidas. Primeiramente, embora os dois hospitais selecionados sejam referências na área de alta complexidade cardiovascular, a validade externa dos resultados pode ser questionada, mesmo no âmbito nacional. Em relação ao INC, justamente por ser um hospital de elevado recurso tecnológico e alto volume de procedimentos, talvez seus resultados não reflitam o que seria encontrado na maior parte das outras unidades do SUS, que não apresentam os mesmos meios de funcionamento. Por outro lado o HS se diferencia de outros hospitais particulares pelo seu volume mais restrito de procedimentos, principalmente por atender à população de maior renda. Esta por sua vez, não representa a maioria dos pacientes que são submetidos a AC na rede privada. De qualquer maneira, os achados do estudo atual podem ser interpretados como o que seria encontrado nas instituições com as melhores condições de funcionamento na rede de saúde. Ainda, como o INC é responsável pela maior parte dos procedimentos realizados no município do RJ, seus resultados são de extrema relevância para a saúde pública da região.

Outra limitação foi a caracterização incompleta de toda a população alvo do estudo, principalmente no INC, após a aplicação dos critérios de exclusão. Além dos 28 prontuários que não foram recuperados, os 631 procedimentos sem TnI aferida representaram 65,8% dos casos que poderiam ter sido avaliados neste hospital. Entretanto, as semelhanças clínicas e de prognóstico entre os grupos com e sem aferição enzimática sugere que os procedimentos avaliados não sofreram um viés de seleção e foram representativos de todos os casos. No HS, apenas 4,4% dos procedimentos não apresentaram aferição de TnI pós-intervenção, o que não comprometeu a análise.

A falta de padronização da coleta de troponina e exames pré e pós-intervenção também foram limitações importantes. Em 96 procedimentos, a TnI pré-procedimento não foi informada, sendo apenas considerado o valor pós-intervenção, em relação aos níveis de referência do ensaio laboratorial. Porém, os critérios de exclusão visaram justamente excluir pacientes com valores pré-procedimento elevados e isto pode ter minimizado esta limitação. Além disso, mesmo sem uma faixa de tempo pré-definida após as intervenções para a coleta de exames, o elevado percentual de elevação enzimática encontrado torna pouco provável que algum caso tenha sido perdido. Ainda assim, considerando que o aumento da creatinina associado à lesão renal induzida

por contraste pode ocorrer apenas alguns dias após o procedimento, é possível que esta complicação tenha sido subestimada.

O alto percentual de falta de registro de informações nos prontuários contribuiu ainda mais para dificultar a caracterização clínica dos pacientes, além de expor os dados a possíveis confundidores. Esta é uma limitação inerente à análise retrospectiva de prontuários, embora 70% dos pacientes apresentaram dados suficientes para serem incluídos nos modelos de análise multivariada de preditores de elevação enzimática, apesar de tal valor cair para 50% no modelo que analisou os preditores de letalidade em 1 ano. Além disso, possíveis fatores confundidores na comparação das curvas de sobrevida não foram avaliados através do cálculo de razões de risco proporcionais de Cox, uma vez que o número restrito de eventos e de pacientes com informações relevantes registradas dificultou a formulação de modelos adequados. Ainda assim, houve poder estatístico suficiente para identificar variáveis clinicamente relevantes para todos os desfechos propostos, com achados compatíveis ao que se observou em outros trabalhos da literatura. No âmbito nacional, mesmo com estas limitações, trata-se do estudo com o maior número de pacientes avaliados no contexto de elevação enzimática pós AC.

Por último, o método de pesquisa dos óbitos não permitiu discriminar entre as diferentes causas de letalidade e outros fatores que poderiam ter influenciado este desfecho após a alta hospitalar, como o uso de medicamentos e hábitos de vida, não foram controlados ou registrados. Isto dificulta estabelecer uma relação clara entre a morte e a lesão miocárdica per-procedimento. Porém, uma vez que as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de óbito neste faixa etária, em ambos os sexos, as doenças isquêmicas do coração ganham ainda mais importância ao se considerar que todos os pacientes já apresentavam coronariopatia diagnosticada. Além disso, a morte global sempre será o desfecho mais relevante do ponto de vista clínico, independente dos seus componentes, embora estes sejam fundamentais para o implante eficiente de medidas preventivas.

8 – CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados no estudo atual, pode-se concluir que:

- A prevalência de elevação de TnI acima do percentil 99 do limite superior do ensaio laboratorial após AC eletivas em dois hospitais de referência no RJ foi elevada quando comparada a outros estudos nacionais e internacionais.
- Os fatores associados de forma independente a qualquer elevação enzimática pós-intervenção foram a idade ≥ 70 anos, o uso prévio de inibidores da ECA ou BRA, a falta de uso de AAS ou de terapia hipoglicemiante, o implante de múltiplos stents e a realização do procedimento no INC.
- Elevações de TnI ≥ 5 vezes o percentil 99 também foram mais frequentes do que em outros trabalhos, e apresentou como preditores independentes a idade ≥ 70 anos, o uso prévio de inibidores da ECA ou BRA, a falta de uso de terapia hipoglicemiante e o implante de múltiplos stents.
- A disfunção renal pré-procedimento esteve associada a valores maiores de TnI após a intervenção.
- A letalidade por todas as causas em 1 ano de toda a população estudada foi elevada quando comparada com outros trabalhos em pacientes submetidos a AC ou mesmo mantidos em tratamento clínico para doença coronariana.
- Houve uma relação diretamente proporcional de dose-resposta entre os níveis de TnI pós-procedimento e a letalidade em 1 ano.
- Valores de hemoglobina < 11 mg/dl e de creatinina $> 1,3$ mg/dl após o procedimento estiveram independentemente associados a uma maior letalidade em 1 ano e piora na sobrevida.
- Idade ≥ 70 anos e DM também estão associados a uma piora na sobrevida após AC eletivas.
- Elevações de TnI ≥ 5 vezes o percentil 99 após AC podem piorar a sobrevida de pacientes considerados de baixo risco, como aqueles com obstruções univasculares ou sem queda de hemoglobina após o procedimento.
- Apesar de elevações de TnI terem sido mais frequentes no INC em relação ao HS, o primeiro não esteve associado de forma independente a elevações ≥ 5 vezes o percentil 99 ou a uma maior letalidade em 1 ano.
- As complicações clinicamente relevantes associadas a AC foram mais frequentes do que já foi descrito na literatura nacional.

9 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço tecnológico na área de saúde nas últimas décadas tem estabelecido um novo paradigma sobre o qual a medicina é praticada. Neste contexto, a relação médico-paciente vem sofrendo uma transformação contínua, onde o acesso a informações está cada vez mais disponibilizado para ambas as partes. Cabe ao profissional o cuidado de não delegar toda a tomada de decisão clínica ao paciente, ao mesmo tempo em que expõe todas as opções terapêuticas e os seus riscos de forma clara e não enviesada, para que o próprio doente possa opinar sobre a sua condição. O médico não pode esquecer que o objetivo final de qualquer tratamento é proporcionar o melhor equilíbrio entre sobrevida e qualidade de vida, mas sempre baseado nas melhores evidências clínicas para cada caso, sejam elas provenientes de metanálises ou opiniões de especialista.

No contexto da doença coronariana estável, ainda não foi demonstrado que a AC altera favoravelmente o curso da doença em relação ao tratamento clínico isolado, seja na redução de morte ou de IAM, apesar de poder proporcionar um alívio sintomático nos casos de terapia farmacológica otimizada.^{77,78} Quando se considera os pacientes de mais baixo risco neste cenário, com doença univascular e função ventricular preservada, os dados são ainda mais escassos. Assim, quando um procedimento é indicado apenas para melhora sintomática é fundamental que ele não resulte em uma piora paradoxal da sobrevida do paciente. A avaliação tecnológica em saúde existe exatamente para monitorar os resultados dos procedimentos de alta complexidade no “mundo real”, fora do contexto de trabalhos controlados.

Os resultados do estudo atual deixaram claro que muitos pacientes são encaminhados para a opção de tratamento percutâneo sem que a terapia farmacológica esteja otimizada. O baixo percentual de uso de terapia antiplaquetária entre os pacientes na admissão hospitalar reforça esta impressão. Isto levanta um questionamento se realmente as tomadas de decisão estão sendo realizadas de forma conjunta e baseadas em evidências da literatura. Possivelmente crenças pessoais do médico ou mesmo do paciente são colocados a frente de estudos de grande porte. Quando isto ocorre e os caminhos percorridos são opostos, invariavelmente há um maior risco de dano do que de benefício.

As repercussões das complicações que ocorrem durante ou imediatamente após a AC não são restritas apenas ao momento em que elas são diagnosticadas, ou somente durante a mesma internação. Estes eventos deixam cicatrizes que muitas vezes não são perceptíveis, mas que se

manifestam posteriormente através da redução da sobrevida e/ou aumento da morbidade. É neste cenário que a elevação enzimática pós-procedimento se encaixa, sinalizando que houve dano miocárdico, justamente quando o objetivo era de preservá-lo. A consequência mais deletéria é a mudança do curso da doença de base, partindo de um risco menor de morte para uma probabilidade mais alta óbito a médio e longo prazo.

Embora esta seja uma complicação frequente conforme diversos estudos já demonstraram, as medidas tomadas nas últimas duas décadas foram mais direcionadas em tornar o critério de IAM pós-AC mais rigoroso do que de efetivamente descobrir formas de preveni-lo. Em parte, isto ocorreu pelo conceito equivocado de que a elevação enzimática neste contexto tratava-se de um evento benigno, mas não pode ser excluída a possibilidade de ser uma tentativa de preservar ao máximo uma tecnologia que movimentou cerca de US\$34,5 bilhões somente nos EUA em 2012.⁷ Sangramentos e a nefropatia por contraste são outros eventos adversos que devem ser interpretadas da mesma maneira, influenciando diretamente no risco de morte e por isso não podem ser ignorados. Por estes motivos, é fundamental que os médicos estejam atentos para tais complicações, devendo buscar ativamente os diagnósticos solicitando de rotina a troponina, hemograma e função renal antes e após o procedimento. O achado de que 65,8% das AC do INC não apresentavam aferição de TnI após a intervenção reflete o menosprezo que ainda existe relacionado ao dano miocárdico neste contexto.

Desta forma, baseado nestes conceitos e nos resultados encontrados, algumas medidas poderiam ser adotadas para minimizar a probabilidade de lesão miocárdica ou outras complicações durante a AC:

- a) Capacitar profissionais para aperfeiçoar o processo de indicação de procedimentos de alta complexidade, para que somente pacientes que se enquadram nos grupos beneficiados em estudos de grande porte sejam selecionados.
- b) Garantir que em procedimentos eletivos os pacientes sejam submetidos à intervenção em condições clínicas otimizadas, com níveis de hemoglobina ≥ 11 mg/dl, glicemia controlada e tratamento antiplaquetário adequado.
- c) Solicitar rotineiramente a troponina, hemograma e creatinina antes e após a intervenção, de forma temporalmente adequada de acordo com a incidência de cada evento adverso.
- d) Adotar medidas para prevenção de nefropatia por contraste, com hidratação adequada, suspensão de medicamentos nefrotóxicos e uso de contrastes isosmolares não-iônicos.

- e) Utilizar o acesso arterial radial como via de preferência, em detrimento da via femoral, visando a redução de sangramento e possível melhora na sobrevida.
- f) Investir em pesquisas que descubram novas formas de prevenção de dano miocárdico neste contexto. Estatinas, betabloqueadores e a trimetazidina já mostraram resultados promissores.⁷⁹⁻⁸¹

10 - BIBLIOGRAFIA

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [acesso em 21 abr 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [acesso em 21 abr 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Writing Group Members, Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):e25–146.
4. Ricciardi R, Virnig BA, Ogilvie JW, Dahlberg PS, Selker HP, Baxter NN. Volume-outcome relationship for coronary artery bypass grafting in an era of decreasing volume. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Apr;143(4):338–44; discussion 344.
5. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 1999;99(17):2345–57.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18–209.
7. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett D, Blaha M, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2015;133(4):e38-e360.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1503–16.
9. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2395–407.
10. Borden WB, Redberg RF, Mushlin AI, Dai D, Kaltenbach LA, Spertus JA. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;305(18):1882–9.
11. TabNet Win32 3.0: Produção Ambulatorial do SUS - Brasil - por local de atendimento [Internet]. [acesso em 21 abr 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>
12. TabNet Win32 3.0: Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil [Internet]. [acesso em 19 out 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>

13. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboys TB, Blatt CM, Goldberg RJ, Bedell SE, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2004;93(3):294–9.
14. Mallet ALR, de Oliveira GMM, Klein CH, de Carvalho MRM, de Souza NA. Letalidade e complicações de angioplastias em hospitais públicos no Rio de Janeiro, RJ. *Revista de Saúde Pública*. 2009;43(6):917–27.
15. Büsing KA, Schulte-Sasse C, Flüchter S, Süselbeck T, Haase KK, Neff W, et al. Cerebral infarction: incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization--prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):177–83.
16. Ethgen M, Boutron I, Steg PG, Roy C, Ravaud P. Reporting of harm in randomized controlled trials evaluating stents for percutaneous coronary intervention. *Trials*. 2009;10(1):29.
17. Hanna EB, Hennebry TA. Periprocedural myocardial infarction: review and classification. *Clinical cardiology*. 2010;33(8):476–83.
18. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2173–95.
19. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med*. 1999 Dec;37(11-12):1077–84.
20. Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac Markers for Myocardial Infarction A Brief Review. *American Journal of Clinical Pathology Pathology Patterns Reviews*. 2002;118(Suppl 1):S93–9.
21. Pasupathi P, Rao YY, Farook J, Bakthavathsalam G. Biochemical Cardiac Markers in Clinical Cardiology. *Journal of Medicine*. 2009;10(2):100–8.
22. Saenger AK, Jaffe AS. Requiem for a Heavyweight The Demise of Creatine Kinase-MB. *Circulation*. 2008;118(21):2200–6.
23. Sacks DB. Acute coronary ischemia: troponin I and T. *Vascular Medicine*. 1999;4(4):253–6.
24. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vascular health and risk management*. 2010;6:691.
25. Tate JR, Panteghini M. Measurement of cardiac troponin revisited. *Biochim Clin*. 2008;32:535–46.
26. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035.

27. Inbar R, Shoenfeld Y. Elevated cardiac troponins: the ultimate marker for myocardial necrosis, but not without a differential diagnosis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2009 Jan;11(1):50–3.
28. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Sendon JLL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959–69.
29. Prasad A, Herrmann J. Myocardial Infarction Due to Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 3;364(5):453–64.
30. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *European heart journal*. 2011;32(1):23–31.
31. Loeb HS, Liu JC. Frequency, Risk Factors, and Effect on Long-Term Survival of Increased Troponin I Following Uncomplicated Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Cardiol*. 2010;33(12):E40–E44.
32. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction prevalence, prognosis, and prevention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(6):602–10.
33. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(8):1406–11.
34. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, et al. Minor Myocardial Damage and Prognosis Are Spontaneous and Percutaneous Coronary Intervention–Related Events Different? *Circulation*. 2002;105(5):554–6.
35. Bulcão VG, Gotschall CA, Collar S, Bulcão Neto L. Elevation of CK-MB after percutaneous coronary intervention and the occurrence of adverse cardiac events. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2008;16(2):200–5.
36. Centemero M, Sousa A, Staico R, Abizaid A, Feres F, Tanajura LF, et al. Avaliação comparativa do valor prognóstico de quatro marcadores bioquímicos de lesão miocárdica pós intervenções percutâneas utilizando stents coronarianos [Internet]. *SciELO Brasil*; 2003 [cited 2014 May 8]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v83nspe/a1083spe.pdf>
37. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;71(3):318–24.
38. Testa L, Van Gaal WJ, Zoccai GB, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009;102(6):369–78.

39. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following nonemergent percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;77(7):1020–30.
40. Braga JCV, Bitencourt AGV, Andrade MD, Aras Junior R, Esteves JP. Influência do gênero no valor prognóstico da troponina I após angioplastia coronariana eletiva. *Arq bras cardiol*. 2006;87(3):288–93.
41. Vieira NHLS. Evaluation of cardiac troponin I in patients undergoing coronary angioplasty with stent implantation. 2009. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Medicina) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.
42. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, et al. Prognostic Significance of Peri-procedural Myocardial Infarction in the Era of High Sensitivity Troponin: A Validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with High Sensitivity Troponin T. *Heart Lung Circ*. 2015 Jul;24(7):673–81.
43. Buturak A, Degirmencioglu A, Surgit O, Demir AR, Karakurt H, Erturk M, et al. Rise of serum troponin levels following uncomplicated elective percutaneous coronary interventions in patients without clinical and procedural signs suggestive of myocardial necrosis. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2016;12(1):41–8.
44. Ferreira RM, de Souza e Silva NA, Salis LHA, de Miranda WRR, Migowski LS, Moraes PC, et al. Coronariografias sem Lesões Obstrutivas em Pacientes Referidos com Indicação para o Exame. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25(2):102–10.
45. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl.1): 1-68.
46. Ricciardi M, Davidson C, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman L, Parker M et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*. 2003;145(3):522-28.
47. Augadro C, Scalise F, Manfredi M, Casali V, Novelli E, Specchia G. The prognostic role of troponin I elevation after elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(3):149-55.
48. Christensen M, Huang H, Torp-Pedersen C, Trydal T, Ravkilde J. Incidence and impact on prognosis of peri-procedural myocardial infarction in 2760 elective patients with stable angina pectoris in a historical prospective follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):2-9.
49. Alderman E, Bourassa M, Cohen L, Davis K, Kaiser G, Killip T et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1990;82(5):1629-1646.

50. Gili s, D'ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Vilardi I, Bertaina M et al. Impact on Prognosis of Periprocedural Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Interventional Cardiology*. 2014;27(5):482-90.
51. Sipahi I, Akay M, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary Artery Bypass Grafting vs Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(2):223-30.
52. Morrow D, Cannon C, Jesse R, Newby L, Ravkilde J, Storrow A et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e356-e375.
53. van Beek D, van Zaane B, Looije M, Peelen L, van Klei W. Typical rise and fall of troponin in (peri-procedural) myocardial infarction: A systematic review. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(3):293-301.
54. Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *VHRM*. 2010;6:691-99.
55. Mehta V, Sukhija R, Mehra P, Goyal A, Yusuf J, Mahajan B et al. Multimarker risk stratification approach and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Indian Heart Journal*. 2016;68(1):57-62.
56. Novack V. Troponin Criteria for Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(6):502-8.
57. Apple FS, Murakami MAM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2941-45.
58. Jain N, Hedayati S. How should clinicians interpret cardiac troponin values in patients with ESRD?. *Seminars in Dialysis*. 2011;24(4):398-400.
59. Mukherjee D. Use of clopidogrel in the reduction of myocardial damage during percutaneous coronary intervention. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;:275-86.
60. Basili S, Tanzilli G, Raparelli V, Calvieri C, Pignatelli P, Carnevale R et al. Aspirin Reload Before Elective Percutaneous Coronary Intervention: Impact on Serum Thromboxane B2 and Myocardial Reperfusion Indexes. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(4):577-84.
61. Madani M, Alizadeh K, Ghazae SP, Zavarehee A, Abdi S, Shakerian F et al. Elective percutaneous coronary intervention: the relationship between preprocedural blood glucose levels and periprocedural myocardial injury. *Texas Heart Institute Journal*. 2013;40:410-17.

62. Tailakh M, Friger M, Zahger D, Sidi A, Mazor-Dray E, Novack V. Prospective study of the impact of diabetes mellitus newly diagnosed by glycated hemoglobin on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Journal of Internal Medicine*. 2016. No prelo.
63. Uetani T, Amano T, Harada K, Kitagawa K, Kunimura A, Shimbo Y et al. Impact of Insulin Resistance on Post-Procedural Myocardial Injury and Clinical Outcomes in Patients Who Underwent Elective Coronary Interventions With Drug-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(11):1159-67.
64. Li J, Song S, Xu J, Zhao X, Xu Z, Sun X et al. Impact of metabolic syndrome on myocardial injury and clinical outcome after percutaneous coronary intervention. *Herz*. 2014;40(1):129-35.
65. Ozcan O, Ustun E, Gulec S, Gerede D, Goksuluk H, Vurgun V et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on periprocedural myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Cardiol J*. 2015;22(3):323-9.
66. Aleti S, Bansal D, Agrawal M, Uretsky BF, Sachdeva R. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:72–5.
67. McClendon J, Smith T, Thompson S, Sugrue P, Sauer A, O’Shaughnessy B et al. Renin-angiotensin system inhibitors and troponin elevation in spinal surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(7):1133-40.
68. Mustafa Iraz, Şemsettin Şahin, Ercüment Ölmez, Ahmet Acet. Effects of ACE Inhibition and AT1 Receptor Blockade on Cardiac Ischaemia-Reperfusion Induced Mortality and Cardiac Markers in Rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2005; 35(6) 371–7.
69. Mandadi V, DeVoe M, Ambrose J, Prakash A, Varshneya N, Gould R et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(6):747-50.
70. Nienhuis M, Ottervanger J, Dikkeschei B, Suryapranata H, de Boer M, Dambrink J et al. Prognostic importance of troponin T and creatine kinase after elective angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 2007;120(2):242-7.
71. Nienhuis M, Ottervanger J, Dambrink H, Dikkeschei L, Suryapranata H, van ’t Hof A et al. Troponin T elevation and prognosis after multivessel compared with single-vessel elective percutaneous coronary intervention. *Netherlands Heart Journal*. 2007;15(5):178-83.
72. Fournier S, Puricel S, Morawiec B, Eeckhout E, Mangiacapra F, Trana C et al. Relationship between time of day and periprocedural myocardial infarction after elective angioplasty. *Chronobiology International*. 2013;31(2):206-13.

73. Ferrante G, Rao S, Jüni P, Da Costa B, Reimers B, Condorelli G et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(14):1419-34.
74. Kini A, Lee P, Marmur J, Agarwal A, Duffy M, Kim M et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(1):18-23.
75. Lindsey J, Marso S, Pencina M, Stolker J, Kennedy K, Rihal C et al. Prognostic Impact of Periprocedural Bleeding and Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention in Unselected Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(11):1074-82.
76. Neyra J, Shah S, Mooney R, Jacobsen G, Yee J, Novak J. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(6):1463-71.
77. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw R et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(4):476-90.
78. Stergiopoulos K. Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(4):312-9.
79. Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological Prevention of Peri-, and Post- Procedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention. *CCR*. 2008;4(3):223-30.
80. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre S, Levy S et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007;93(6):703-7.
81. Mega S, Patti G, Cannon C, Di Sciascio G. Preprocedural Statin Therapy to Prevent Myocardial Damage in Percutaneous Coronary Intervention. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*. 2010;9(1):19-22.

Anexo I: Aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infarto do Miocárdio após Angioplastias Coronarianas Eletivas

Pesquisador: ROBERTO MUNIZ FERREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39900114.6.0000.5257

Instituição Proponente: Instituto do Coração Edson Saad/UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.037.164

Data da Relatoria: 07/05/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo 294-14. Emenda recebida em 6.4.2015.

Vide parecer consubstanciado emitido em 15/01/2015

Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer consubstanciado emitido em 15/01/2015

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer consubstanciado emitido em 15/01/2015

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide parecer consubstanciado emitido em 15/01/2015

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de emenda ao projeto original aprovado por este CEP em ,

O pesquisador apresenta como justificativa para a emenda "a necessidade de incluir uma segunda instituição

coparticipante no projeto "Elevação da Troponina I após Intervenções Coronarianas Percutâneas Eletivas:

Prevalência e Fatores Associados". O projeto já conta com a participação do Instituto Nacional de

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.037.164

Cardiologia e agora incluirá também pacientes do Hospital Samaritano de Botafogo. Esta inclusão se fez necessária para aumentar o número de pacientes avaliados e de fornecer dados complementares àqueles obtidos no Instituto, uma vez que permitirá a comparação de um hospital público com um privado. Esta comparação enriquecerá o projeto e aumentará a possibilidade de generalização dos seus resultados."

No corpo do projeto, na seção relativa a "Métodos", o pesquisador acrescentou:

4.2 População de Estudo

Pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva na Unidade Cardiointensiva Clínica (UCIC) do Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras (INCL) entre abril de 2012 e setembro de 2013 (estimativa de 200 pacientes).

Pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva no Hospital Samaritano – Botafogo (HS), entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014 (estimativa de 200 pacientes).

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observadas pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 27 de Abril de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e Fatores Associados à Elevação de Enzimas Cardíacas após Angioplastias Coronarianas Eletivas

Pesquisador: ROBERTO MUNIZ FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39900114.6.3001.5272

Instituição Proponente: Instituto do Coração Edson Saad/UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 996.322

Data da Relatoria: 09/02/2015

Apresentação do Projeto:

O projeto analisará uma série de pacientes da Unidade Cardiointensiva Clínica (UCIC) do Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras (INC) submetidos à angioplastia coronariana eletiva entre abril de 2012 e setembro de 2013. Serão avaliadas duas medidas de troponina após o procedimento para identificar possíveis elevações relacionadas ao mesmo. A prevalência de elevação enzimática será determinada e relacionada à letalidade 1 ano após a intervenção

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Estimar a prevalência da elevação da troponina I após intervenções coronarianas percutâneas eletivas em um hospital público de referência em cardiologia no Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário:

- Estimar a letalidade dos pacientes 1 ano após o procedimento. - Determinar os fatores clínicos e angiográficos relacionados à elevação enzimática após a intervenção coronariana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício será conhecer a prevalência de uma complicação associada a um pior prognóstico dos pacientes submetidos ao procedimento de alta complexidade realizado frequentemente no Sistema Único de Saúde.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

Fax: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 996.322

Os riscos são desprezíveis uma vez que o estudo se dará através de análise de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de grande valor científico uma vez que pretende trazer mais conhecimentos sobre a complicação da elevação de troponina dos pacientes submetidos à angioplastia percutânea.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou todos os documentos necessários.

Recomendações:

Adequação do cronograma. Recomendação atendida.

Modificação no título público da pesquisa que não apresenta linguagem acessível - Recomendação atendida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Parecer aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

RIO DE JANEIRO, 24 de Março de 2015



ESHO EMPRESA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES -
HOSPITAL PRO-CARDÍACO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infarto do Miocárdio após Angioplastias Coronarianas Eletivas

Pesquisador: ROBERTO MUNIZ FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39900114.6.3002.5533

Instituição Proponente: Instituto do Coração Edson Saad/UFRJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.502.898

Apresentação do Projeto:

Embora esteja ocorrendo uma elevação do número de angioplastias coronarianas sendo realizadas no Sistema único de Saúde, poucos estudos foram feitos para avaliar a prevalência de complicações relacionadas ao procedimento. Neste contexto a elevação da troponina I representa uma complicação com valor prognóstico, conforme demonstrado por diversas metanálises na literatura. A prevalência desta elevação após procedimentos percutâneos eletivos em hospitais do SUS e privados no Rio de Janeiro é desconhecida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Estimar a prevalência da elevação da troponina I após intervenções coronarianas percutâneas eletivas em dois hospitais de referência em cardiologia no Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário:

- Estimar a letalidade dos pacientes 1 ano após o procedimento. - Determinar os fatores clínicos e angiográficos relacionados à elevação enzimática após o a intervenção coronariana.



ESHO EMPRESA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES -
HOSPITAL PRO-CARDÍACO



Continuação do Parecer: 1.502.898

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo não está relacionado a qualquer risco uma vez que será feita uma revisão de prontuários.

Benefícios:

- Conhecer a prevalência de uma complicação associada a um pior prognóstico relacionada a um procedimento de alta complexidade realizado frequentemente no Sistema Único de Saúde e na rede assistencial privada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este projeto segue a norma Resolução 466/2012 (CNS)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A proposta de dispensa do TCLE é justificada já que os dados dos pacientes envolvidos neste estudo serão coletados apenas retrospectivamente e a partir de levantamento de prontuários dos mesmos, atendidos no Instituto Nacional de Cardiologia e no Hospital Samaritano.

Recomendações:

Nenhuma recomendação é necessária

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o CEP do HOSPITAL PROCARDÍACO Aprovou a pesquisa abaixo e todos os documentos anexados na Plataforma Brasil:

"Infarto do Miocárdio após Angioplastias Coronarianas Eletivas."

Considerações Finais a critério do CEP:

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 16 de Abril de 2016

Assinado por:
ALFREDO ANTONIO POTSCH
(Coordenador)

Anexo II: Instrumento de coleta de dados

Endereço com telefone:

Pesquisador: _____

Data da Coleta: ___/___/___

Nome da mãe:

IDENTIFICAÇÃO

1. Nome _____

2. Número do CNS _____

3. Número do Prontuário _____

4. Data de Nascimento ___/___/___

5. Data da Internação ___/___/___

6. Gênero: 1. M 2. F 99.NI

7. Escolaridade: 1. Analfabeto 2. 1º incompleto 3. 1º 4. 2º 5. 3º 99. NI

DADOS CLÍNICOS

8. Diagnóstico de internação: 1. AI 2. AE 3. IAM 4. API

5. IAMCSST 6. IAMSST 7. DIC 8. IC 9. DOR

TORÁCICA 10. DISPNEIA. 11. DOR TORÁCICA NÃO CARDÍACA

12. DISPNEIA NÃO CARDÍACA 99. NI CID:

13. Outros: _____

9. HAS? 1.S 0.N 99.NI

10. DM? 1.S 0.N 99.NI

11. Dislipidemia? 1.S 0.N 99.NI

12. IRC? 1.S 0.N 99.NI

13. Obesidade? 1.S 0.N 99.NI

14. Tabagismo? 1. ATUAL 2. EX-FUMANTE 0.N 99. NI

15. DAC prévia? 1.S 0.N 99.NI

16. IAM há mais de 2 semanas? 1.S 0.N 99.NI

17. Disfunção Ventricular ou IC? 1.S 0.N 99.NI

18. Arritmia prévia? 1.S 0.N 99.NI

19. Doença cerebrovascular prévia? 1.S 0.N 99.NI
20. Angioplastia Prévia? 1.S 0.N 99.NI
21. Cirurgia de Revascularização Prévia?
1.S 0.N 99.NI

MEDICAMENTOS EM USO ANTES DO PROCEDIMENTO

22. AAS 1.S 0.N 99.NI
23. Outros antiplaquetários 1.S 0.N 99.NI
24. Heparina 1.S 0.N 99.NI
25. Anticoagulantes orais 1.S 0.N 99.NI
26. Estatinas 1.S 0.N 99.NI
27. Betabloqueadores 1.S 0.N 99.NI
28. iECA 1.S 0.N 99.NI
29. BRA 1.S 0.N 99.NI
30. BCC 1.S 0.N 99.NI
31. Diuréticos 1.S 0.N 99.NI
32. Vasodilatadores 1.S 0.N 99.NI
33. Digoxina 1.S 0.N 99.NI
34. Hipoglicemiantes orais 1.S 0.N 99.NI
35. Insulina 1.S 0.N 99.NI

DADOS ADICIONAIS PRÉ-PROCEDIMENTO

36. ECG normal? 1.S 0.N 99.NI
37. Creatinina: _____ 99.NI
38. Hemoglobina: _____ 99.NI
39. Hematócrito: _____ 99.NI
40. FC: 1.S 0.N 99.NI
Valor (bpm): _____
41. PA: 1.S 0.N 99.NI

Valor (mmHg): _____

DADOS DO PROCEDIMENTO

42. Data do procedimento ____/____/____

43. Número de Vasos com Lesão $\geq 70\%$: 1. 1 2. 2 3. 3 4. Nenhum
99. NI

44. TCE com obstrução $\geq 50\%$: 1.S 0.N 99.NI

Vasos com Lesão $\geq 70\%$:

45. DA. 1.S 0.N 99.NI

46. 1ª Dg 1.S 0.N 99.NI

47. 2ª Dg 1.S 0.N 99.NI

48. CX 1.S 0.N 99.NI

49. 1ª Mg 1.S 0.N 99.NI

50. 2ª Mg 1.S 0.N 99.NI

51. CD 1.S 0.N 99.NI

52. DP 1.S 0.N 99.NI

53. VP 1.S 0.N 99.NI

54. Função Ventricular: 1. Normal 2. Disfunção leve
3. Disfunção moderada 4. Disfunção grave 99. NI

55. Número de Vasos Abordados: 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 99. NI

56. Número de Stents: 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 99. NI

57. Complicação durante o procedimento? 1.S 0.N 99.NI

57.1 Qual? 1. Hipotensão 2. Arritmia 3. Sangramento
4. Dor torácica 5. Dispneia ou congestão pulmonar 6. Dissecção
coronariana 7. Tamponamento cardíaco 8. AVC
9. Outra _____

DADOS PÓS-PROCEDIMENTO

58. Troponina antes ou até 2h após o procedimento: _____

59. Troponina 2h a 24h após o procedimento: _____

60. Elevação significativa de troponina? 1.S 0.N 99. NI

61. Creatinina: _____ 99.NI

62. Hemoglobina: _____ 99.NI

63: Hematócrito: _____ 99.NI

64. Alteração eletrocardiográfica nova? 1.S 0.N 99.NI

65. Complicação clínica após o procedimento? 1.S 0.N
99.NI

65.1 Qual? 1. Hipotensão 2. Arritmia 3. Sangramento
4. Dor torácica 5. Dispnéia ou congestão pulmonar
6. Insuficiência renal 7. Infecção 8. AVC 9. Tamponamento
cardíaco 10. IAM ou isquemia 11. Outra _____

Evolução do Paciente:

66. Destino:
1. Alta residencial 2. Transferência de unidade hospitalar 3. Morte
intra-hospitalar 99. NI

67. Data do destino ____/____/____

Anexo II - Instruções de preenchimento do instrumento de coleta de dados

Instruções Gerais:

- 1 – O preenchimento das fichas deverá ser feito a lápis e com letra de imprensa.
- 2 – Aplicar os critérios de exclusão.
 - Para definição de IAM recente (<2 semanas), considerar o diagnóstico escrito **ou** troponina pré-procedimento elevada associada à ECG com alteração nova da onda T ou segmento ST, ou BRE novo **ou** dor torácica pré-procedimento associada à troponina elevada em amostra coletada durante ou até 12h após o episódio.
- 3 – O pesquisador deverá ser identificado por seu primeiro nome.
- 4 – Se a informação não estiver relatada, não assumir que ela tenha sido negada. Neste caso marcar NI (99), **exceto** quando for relatada uma lista de medicamentos em uso. Nesta situação, a informação deve ser assumida como negada.
- 5 – Se o paciente tiver realizado mais de 1 procedimento dentro do período de estudo, utilizar quantas fichas forem necessárias para documentá-los.
- 6 – Os dados serão retirados do prontuário eletrônico e prontuário impresso.
- 7 – Anotar o endereço completo com o CEP e telefone no topo da primeira página, além do nome da mãe.
- 8 – Para os pacientes sem troponina, registrar apenas os dados de identificação (com endereço e nome da mãe), além dos itens 8, 9, 10 e 12. No item 60 anotar 99.

Data da Coleta: data em que foi preenchido o formulário (dia/mês/ano).

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Nome completo do paciente sem abreviações.

Número do CNS: Número do cartão nacional de saúde ou CPF, quando o CNS não estiver disponível.

Número do Prontuário: Número do prontuário do paciente.

Data de Nascimento: Data disponível no prontuário eletrônico ou físico.

Data de Internação: Data de internação no INC ou HS.

Gênero: Masculino ou feminino conforme informado na folha de identificação do prontuário.

Escolaridade: Anotar 1º, 2º, ou 3º graus quando completo. Marcar sempre o maior grau completo.

DADOS CLÍNICOS

Diagnóstico: Diagnóstico disponível no prontuário, preferencialmente no relato de admissão da unidade de internação pós-procedimento.

AI – angina instável;

AE – angina estável; angina aos esforços

API – angina pós-IAM

IAM – infarto agudo do miocárdio;

IAMCSST – IAM com supradesnível do segmento ST;

IAMSSST – IAM sem supradesnível do segmento ST;

DIC – doença isquêmica coronariana crônica;

IC – insuficiência cardíaca

Fatores de risco CV, comorbidades, história clínica, sintomas e medicamentos em uso: Não utilizar critérios diagnósticos. Considerar apenas o que estiver relatado.

- Considerar o diagnóstico de HAS se houver relato ou se estiver em uso de anti-hipertensivos.
- Considerar o diagnóstico de DM se houver relato ou se estiver em uso de insulina e/ou hipoglicemiantes orais.
- Considerar o diagnóstico de Dislipidemia se houver relato ou se estiver em uso de estatinas ou fibratos.
- A disfunção ventricular deverá ser considerada presente se houver relato de insuficiência cardíaca ou alteração da função sistólica do VE e/ou VD em qualquer exame diagnóstico (leve, moderado ou grave).
- Em relação às arritmias, considerar apenas a fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia atrial, taquicardia AV nodal, taquicardia ventricular e bloqueios AV de 2º ou 3º.
- Outros antiplaquetários referem-se ao clopidogrel, ticlopidina ou ticagrelor.
- Anticoagulantes orais referem-se à varfarina, rivaroxaban ou dabigatran.
- Vasodilatadores referem-se à hidralazina ou nitratos.
- Qualquer descrição do ECG que não seja “normal” ou “sem alterações”, será considerada como alterada.

HAS – hipertensão arterial sistêmica;

DM – diabetes mellitus;

IRC – insuficiência renal crônica;

AAS – aspirina;

iECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina;

BRA – bloqueadores de receptor de angiotensina;

BCC – bloqueadores de canais de cálcio

DAC – Doença arterial coronariana

DADOS DO PROCEDIMENTO

Data de Realização do Procedimento: Data em que o procedimento hemodinâmico foi realizado.

Dados do Procedimento: Utilizar informações do laudo oficial do procedimento disponível no prontuário. Caso exista um laudo provisório escrito no prontuário e não haja um laudo oficial disponível, considerar as anotações do hemodinamicista. Colher informações sobre a anatomia coronariana, função ventricular, número de vasos abordados e stents implantados, a partir das anotações do serviço de hemodinâmica ou laudos digitados disponíveis no prontuário. Considerar apenas as lesões $\geq 50\%$ para o tronco da coronária esquerda e $\geq 70\%$ para os outros vasos, quando estes forem explicitamente citados. Se houver relato de lesões no vaso principal e em um de seus ramos, a contagem deve ser de 1 vaso apenas (Ex: CX e 2º Mg = 1 vaso). Anotações de “anatomia trivascular” sem informações sobre os vasos, deverão ser marcadas como “1” na DA, CX e CD e “99” nos ramos. Se houver descrição de apenas uma diagonal ou marginal, considerá-la como a sendo o primeiro ramo. Considerar sempre a pior função relatada (ex: moderada a grave = grave).

Dg – diagonal;

Mg – marginal;

DP – descendente posterior;

VP – ventricular posterior;

TCE – tronco da coronária esquerda.

- Complicações durante o procedimento referem-se àquelas diagnosticadas na sala de hemodinâmica.

DADOS PÓS-PROCEDIMENTO

Troponinas: Procurar no prontuário eletrônico ou impresso aferições de troponina realizadas no dia do procedimento. Comparar a hora de admissão do paciente na unidade com a hora de entrada do material no laboratório para estabelecer a relação temporal do exame, caso não tenha sido

relatado pelo médico o momento da coleta (ex: “troponina da admissão”). Considerar “elevação significativa” quando a primeira medida for normal e a segunda for acima do percentil 99 do laboratório **ou** quando a primeira medida for elevada (acima do percentil 99) e a segunda 20% maior **ou** quando houver apenas 1 medida pós procedimento e esta for elevada. Quando não houver troponina aferida ou apenas no pré-procedimento, marcar o item “60” como “NI”.

- Considerar alterações eletrocardiográficas como “novas” quando o ECG anterior (caso disponível) tenha sido descrito como “normal” e o traçado pós-procedimento seja descrito com qualquer alteração. Considerar também quando o relato médico descrever a alteração como “nova”.

- As complicações pós-procedimentos são aquelas diagnosticadas na unidade intensiva pós-procedimento, até 7 dias após a realização do mesmo.

Evolução do paciente

Destino: Considerar o destino do paciente como o desfecho da mesma internação na qual fora realizado o procedimento, independentemente do tempo de evolução.