LEANDRO TEIXEIRA DE CASTRO

**Uso da troponina I de alta sensibilidade na avaliação
prognóstica de pacientes na fase subaguda da
síndrome coronariana aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

SÃO PAULO

2017

LEANDRO TEIXEIRA DE CASTRO

**Uso da troponina I de alta sensibilidade na avaliação
prognóstica de pacientes na fase subaguda da
síndrome coronariana aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Leandro Teixeira de

Uso da troponina I de alta sensibilidade na avaliação prognóstica de pacientes na fase subaguda da síndrome coronariana aguda / Leandro Teixeira de Castro -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Estudos de coorte 2.Síndrome coronariana aguda 3.Doença da artéria coronariana 4.Prognóstico 5.Biomarcadores 6.Troponina I

USP/FM/DBD-201/17

Dedicatória

Aos meus pais, **José Roberto** e **Maria Lúcia**, a quem devo tudo o que sou.

À minha irmã **Aline**, por seu exemplo.

A **Milena**, por seu incentivo e companheirismo a cada dia dos últimos treze anos.

Agradecimentos

À **Universidade de São Paulo** e ao **Hospital Universitário da USP**, pelo aprendizado e pelas sólidas bases da minha formação; ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas** por esta oportunidade.

À minha orientadora, **Profª Dra. Isabela Benseñor**, pelo seu companheirismo, paciência e apoio incondicional durante toda esta empreitada.

Ao **Prof. Dr. Itamar de Souza Santos**, por suas contribuições valiosas no desenvolvimento desta tese.

Aos **1.085 participantes do ERICO-Brasil**, seguidos há quase 8 anos, cuja contribuição tem permitido a expansão das fronteiras da pesquisa clínica no Brasil.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptação de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, et al. 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****ABSTRACT**

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Epidemiologia da doença arterial coronariana.....	2
1.2. Determinação do prognóstico na síndrome coronariana aguda.....	3
1.2.1 Escalas prognósticas na fase aguda.....	4
1.2.2. Prognóstico na fase subaguda.....	6
1.2.3. Troponinas.....	7
1.2.3.1. Troponinas de alta sensibilidade.....	9
1.3. O estudo ERICO no Hospital Universitário da USP.....	11
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
4. MÉTODOS E CASUÍSTICA.....	17
4.1. População do estudo.....	18
4.1.1. Critérios de inclusão.....	18
4.1.2. Critérios de exclusão.....	19
4.2. Coleta de dados.....	19
4.2.1. Admissão hospitalar.....	20
4.2.2. Consulta de reavaliação.....	21
4.2.3. Reavaliações subsequentes.....	22

4.3. Medida da troponina I de alta sensibilidade.....	23
4.4. Desfechos.....	24
4.5. Análise estatística.....	24
4.6. Considerações éticas.....	25
5. RESULTADOS.....	27
5.1. Características clínicas e demográficas.....	28
5.2. Diferenças entre o grupo que teve exames coletados entre 25 e 90 dias da SCA e o grupo que não teve exames coletados.....	30
5.3. Diferenças entre os tercís de troponina na fase subaguda.....	33
5.4. Análise de sobrevida.....	37
5.4.1. Análise de sobrevida por tipo de SCA.....	44
5.4.2. Análise de sobrevida entre o grupo que teve exames coletados entre 25 e 90 dias da SCA e o grupo que não teve exames coletados.....	47
5.5. Modelos de regressão de Cox.....	49
6. DISCUSSÃO.....	53
6.1. Causas para a elevação da troponina.....	56
6.2. Forças.....	58
6.3. Limitações.....	58
7. CONCLUSÕES.....	61
8. ANEXOS.....	63
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
Anexo B: Ficha de avaliação médica do seguimento de 30 dias do Projeto ERICO....	67
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

Listas

AAS	ácido acetilsalicílico
AI	angina instável
ALT	alanina aminotransferase
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (análise de variância)
AST	aspartato aminotransferase
AVC	acidente vascular cerebral
BNP	peptídeo natriurético tipo B
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
BRACE	<i>Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes</i>
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
CK-MB	fração MB da creatinoquinase
CKD-Epi	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DAC	doença arterial coronariana
ECG	eletrocardiograma
EDTA	<i>ethylenediamine tetraacetic acid</i> (ácido etilenodiamino tetra-acético)
ERICO	Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana
ESSENCE	<i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI</i>
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FRISC	<i>FRagmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease</i>
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)

HR	<i>hazard ratio</i> (taxa de risco)
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST
IAMSSST	infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
iECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	índice de massa corpórea
Incor-HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i> (Questionário Internacional de Atividade Física)
LDL	low density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
LIPID	<i>Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease</i>
ml/min	mililitros por minuto
µg/L	microgramas por litro
NT-proBNP	fragmento N terminal do peptídeo natriurético tipo B
p99	99º percentil
PRO-AIM	Programa de Aperfeiçoamento das Informações de Mortalidade
PURSUIT	<i>Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy</i>
SCA	síndrome coronariana aguda
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

SYMPHONY	<i>Sibrafiban Versus Aspirin to Yield Maximum Protection From Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes</i>
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	taxa de filtração glomerular
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TR	taxa de risco
USP	Universidade de São Paulo
vs	<i>versus</i>

Figura 1	Fluxograma de recrutamento e seguimento dos pacientes do estudo.....	29
Figura 2	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda.....	39
Figura 3	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda limitada aos participantes com troponina $\leq 0,04\mu\text{g/L}$	40
Figura 4	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda.....	41
Figura 5	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda limitada aos participantes com troponina $\leq 0,04\mu\text{g/L}$	42

Figura 6	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por IAM de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda.....	43
Figura 7	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias, dividida por tipo de síndrome coronariana aguda.....	45
Figura 8	Curva de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias, dividida por tipo de síndrome coronariana aguda.....	46
Figura 9	Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade geral entre o subgrupo que teve níveis de troponina coletados 25 a 90 dias após a síndrome coronariana aguda e o subgrupo que a troponina não foi coletada.....	48
Figura 10	Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular entre o subgrupo que teve níveis de troponina coletados 25 a 90 dias após a síndrome coronariana aguda e o subgrupo que a troponina não foi coletada.....	48

Tabela 1	Características sociodemográficas e comorbidades do subgrupo de participantes que tiveram amostras de troponina coletadas após 25-90 dias do evento de síndrome coronariana aguda e o subgrupo no qual a amostra não foi coletada.....	32
Tabela 2	Características clínicas e laboratoriais do subgrupo de participantes que tiveram amostras de troponina coletadas após 25-90 dias do evento de síndrome coronariana aguda e o subgrupo no qual a amostra não foi coletada.....	33
Tabela 3	Características sociodemográficas e comorbidades da população do estudo de acordo com o tercil de troponina colhida entre 25 e 90 dias do evento de síndrome coronariana aguda.....	35
Tabela 4	Características clínicas e laboratoriais da população do estudo de acordo com o tercil de troponina colhida entre 25 e 90 dias do evento de síndrome coronariana aguda.....	37
Tabela 5	Taxas de risco e respectivos intervalos de confiança de 95% nas análises de Cox – não ajustadas, ajustadas por sexo e idade e nos dois modelos de ajuste multivariado.....	

Resumo

Castro LT. *Uso da troponina I de alta sensibilidade na avaliação prognóstica de pacientes na fase subaguda da síndrome coronariana aguda* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Existe ampla variação no prognóstico de pacientes na fase subaguda após um episódio de síndrome coronariana aguda. O uso da troponina cardíaca de alta sensibilidade pode auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de complicações em médio e longo prazo. **Objetivos:** Identificar, nos pacientes com SCA, a frequência de níveis persistentemente elevados de troponina; avaliar a relação entre a elevação persistente dos níveis de troponina e a incidência de desfechos adversos, como: morte por todas as causas, morte cardiovascular e morte por infarto agudo do miocárdio, pelo período de seguimento de até cinco anos após o evento índice; e avaliar se a incidência de desfechos adversos está relacionada a elevação dos níveis de troponina mesmo abaixo do valor de corte para o 99º percentil do método. **Métodos:** Foram avaliados todos os pacientes recrutados no estudo ERICO (Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana) com diagnóstico de angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnivelamento de segmento ST e IAM com supradesnivelamento de segmento ST. Níveis de troponina I de alta sensibilidade foram medidos em 525 pacientes no período de 25 a 90 dias após um episódio de síndrome coronariana aguda (SCA). Os participantes foram divididos em tercís de acordo com os níveis de troponina e seguidos entre fevereiro de 2009 e dezembro de 2015. Os desfechos analisados foram: mortalidade por todas as causas,

mortalidade cardiovascular e incidência de infarto agudo do miocárdio. **Resultados:** Pacientes no tercil superior de troponina colhida entre 25 e 90 dias tiveram maior taxa de risco (TR) de mortalidade por todas as causas quando comparados com o tercil inferior, na análise não ajustada (TR: 5,17, intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 2,41-11,10) e ajustada por idade e sexo (TR: 4,93, IC95%: 2,29-10,64). Estes achados persistiram mesmo após o ajuste para fatores de risco cardiovascular conhecidos no modelo multivariado número 1 (TR: 5,24, IC95%: 2,08-13,20), e análise posterior com ajuste pela taxa de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1.73m² e fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 0,40 (TR: 6,47, IC95% 1,77-23,66). A mortalidade cardiovascular foi significativamente maior no tercil superior após ajuste para idade e sexo (TR: 6,51, IC 95% 1,92-22,10) e no primeiro modelo de ajuste multivariado (TR: 7,47, IC 95%: 1,62-34,41); houve tendência não estatisticamente significativa de maior mortalidade cardiovascular no segundo modelo (TR: 4,52, IC 95%: 0,71-28,62). Não houve diferenças significativas entre os tercis em relação à incidência de infarto agudo do miocárdio. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que níveis de troponina de alta sensibilidade medidos na fase subaguda após um episódio de SCA são preditores independentes de mortalidade por todas as causas.

Descritores: estudos de coorte; síndrome coronariana aguda; doença da artéria coronariana; prognóstico; biomarcadores; troponina I

Abstract

Castro LT. *Use of high-sensitivity troponin I for prognostic evaluation of patients in the subacute phase after acute coronary syndrome* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Prognosis of patients in the stable phase after an acute coronary syndrome (ACS) event is widely variable. The use of high-sensitivity cardiac troponin I can aid in the identification of patients at higher risk for long-term adverse outcomes.

Objectives: To identify, among ACS patients, the frequency of persistently elevated troponin levels 25 to 90 days after the event; to evaluate the relation between persistently elevated troponin levels and incidence of adverse outcomes, such as: all-cause mortality, cardiovascular mortality, and myocardial infarction mortality; and to evaluate if the incidence of adverse outcomes is related to elevations in troponin levels even below the 99th percentile of the assay. **Methods:** All 525 patients recruited in the ERICO study (Acute Coronary Syndrome Registry Strategy) with a diagnosis of unstable angina (UA), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST elevation myocardial infarction (STEMI) who had blood samples available 25 to 90 days after the ACS event had high sensitivity cardiac troponin I levels measured; these patients were then divided into tertiles and followed from February 2009 to December 2015. We evaluated all-cause mortality, cardiovascular mortality and myocardial infarction as endpoints during follow-up. **Results:** Patients in the highest tertile had a greater hazard ratio (HR) for all-cause mortality compared to the lowest tertile, on crude analysis (HR: 5.17, 95% Confidence Interval [95% CI]: 2.41-11.10) and after

adjustment for age and sex (HR: 4.93, 95% CI: 2.29–10.64). These findings persisted even after adjustment for known cardiovascular risk factors on multivariate model 1 (HR: 5.24, 95% CI: 2.08-13.20), and further adjustment for estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73m² and left ventricular ejection fraction < 0.40 (HR: 6.47, 95% CI: 1.77–23.66). Cardiovascular mortality was significantly higher in the highest tertile after adjustment for age and sex (HR: 6.51, 95% CI: 1.92–22.10) and in the first model of multivariate adjustment (HR: 7.47, 95% CI: 1.62–34.41); there was a non-significant trend towards higher cardiovascular mortality in the second model of multivariate adjustment (HR: 4.52, 95% CI: 0.71-28.62). **Conclusion:** In conclusion, our study showed that elevated high sensitivity cardiac troponin I levels measured in the stabilized phase after an ACS event are independent predictors of long-term mortality.

Descriptors: cohort studies; acute coronary syndrome; coronary artery disease; prognosis; biomarkers; troponin I

1. Introdução

1.1 Epidemiologia da doença arterial coronariana

O conjunto de doenças isquêmicas do coração representa a maior causa de morte em todo o mundo, com mais de 8 milhões de óbitos no ano de 2013¹; somente nos Estados Unidos, uma pessoa morre a cada minuto devido a complicações da doença arterial coronariana, sendo esta a responsável por 1 em cada 7 mortes neste país². Dentro deste conjunto de doenças, a síndrome coronariana aguda (SCA) é a responsável pelo maior número de anos de vida perdidos na população mundial¹. Os países em desenvolvimento são desproporcionalmente afetados - 80% das mortes cardiovasculares ocorrem fora das regiões mais desenvolvidas³, gerando enorme impacto social e econômico. Esta tendência deve seguir inalterada nas próximas décadas caso não surjam novas estratégias mais efetivas para o seu controle⁴.

No Brasil, a epidemiologia das doenças cardiovasculares evidencia padrões semelhantes, com 340 mil óbitos somente no ano de 2014⁵. No ano de 2015, dentre as 11.377.711 internações registradas, 1.128.521 foram decorrentes de complicações de doenças cardiovasculares (10% do total); nos pacientes acima de 50 anos, este foi o maior grupo de causas de internação hospitalar neste ano (22% do total). Em relação aos custos, as doenças cardiovasculares também figuram em primeiro lugar, com gastos de quase R\$ 2,7 bilhões pelo SUS em 2015 (19,4% do total)⁵. Entre 2010 e 2013, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por mais de 80 mil internações na cidade de São Paulo⁶, sendo a morbimortalidade mais pronunciada nos estratos econômicos inferiores da população⁷. Com o avanço do envelhecimento

populacional, o impacto da SCA deve se tornar proporcionalmente maior ao longo dos próximos anos.

1.2 Determinação do prognóstico na síndrome coronariana aguda

Durante as últimas décadas, foram comprovados os benefícios clínicos de diversos métodos terapêuticos no tratamento da SCA.

O uso de antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico e os tienopiridínicos (clopidogrel, prasugrel e ticagrelor) passaram a ser utilizados em larga escala, assim como as estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II. Estratégias estruturadas para o diagnóstico precoce e tratamento baseado em evidências passaram a ser incorporadas à prática clínica, sendo recomendadas por diversas sociedades de cardiologia.

Nas diretrizes de 2014 da *American Heart Association* para o manejo de pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de ST, é recomendada a avaliação de risco baseada em sintomas, exame clínico, achados eletrocardiográficos, biomarcadores, ecocardiografia e uma das escalas prognósticas (TIMI ou GRACE, descritos na seção 1.2.1). Pacientes com angina refratária a despeito de tratamento clínico otimizado, sinais de insuficiência cardíaca aguda, instabilidade hemodinâmica, taquicardia ventricular persistente ou fibrilação ventricular são candidatos a cineangiocoronariografia de urgência (em menos de 2 horas da admissão). A estratificação invasiva precoce (em menos de 24 horas)

também está recomendada em pacientes com elevação de marcadores de necrose miocárdica e com infradesnívelamento de segmento ST presumivelmente novo.

Nos demais pacientes, a avaliação clínica inicial pode ser complementada com um teste de provocação isquêmica não invasivo ou cineangiocoronariografia, sendo a última o método de escolha para pacientes em alto risco de complicações clínicas - presença de Diabetes melito, insuficiência renal, disfunção ventricular, angina precoce pós-IAM, alto risco pelas escalas prognósticas (TIMI ou GRACE), revascularização miocárdica prévia ou angioplastia nos últimos seis meses⁸. Recomendações semelhantes estão presentes nas diretrizes de 2011 da *European Society of Cardiology*⁹ e de 2014 da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁰. Estratégias de avaliação de risco também são recomendadas no manejo do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST destas três sociedades, havendo maior destaque para a cineangiocoronariografia^{11,12}.

1.2.1 Escalas prognósticas na fase aguda

Diferentes estudos foram realizados com o objetivo de encontrar os fatores de risco associados a desfechos negativos na fase aguda da SCA. Em 1999, análise retrospectiva de dados de 12.142 pacientes com SCA revelou que alterações específicas no eletrocardiograma de entrada estavam associadas a aumento de mortalidade em 30 dias¹³. Comorbidades associadas, como doença renal crônica¹⁴, doença arterial periférica¹⁵ e idade avançada^{16,17} foram identificadas como fatores prognósticos independentes. Durante a internação, a incidência de complicações

clínicas como fibrilação atrial¹⁸ e congestão pulmonar aguda^{19,20} também estiveram associadas a pior prognóstico. Marcadores de estiramento de fibras miocárdicas, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o seu subproduto, NT-proBNP, também se mostraram indicadores preditivos de mortalidade nestes pacientes²¹⁻²⁴.

A partir de 2000, após estudos de associação serem conduzidos em grandes populações com SCA, escores de risco foram criados e validados para definir prognóstico nesta população.

A escala de TIMI, mais amplamente utilizado nos dias de hoje, foi derivada em dois grandes ensaios clínicos: TIMI 11B²⁵ e ESSENCE²⁶. Destes estudos, foram isolados dados de anamnese, coronariografia prévia, eletrocardiograma e marcadores bioquímicos da admissão hospitalar que se mostraram preditores independentes para desfechos negativos²⁷; um ponto é atribuído para cada um dos seguintes fatores: idade acima de 65 anos, presença de três ou mais fatores de risco para doença arterial coronariana (história familiar de doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes ou tabagismo atual), estenose coronariana prévia com 50% ou mais de obstrução, uso de ácido acetilsalicílico nos sete dias anteriores ao evento, angina grave nas últimas 24 horas, infradesnívelamento de segmento ST maior ou igual a 0,5 milímetro e elevação dos marcadores de necrose miocárdica. A somatória de pontos prediz o risco de mortalidade por qualquer causa, infarto novo ou recorrente, ou isquemia recorrente grave que requer revascularização urgente (em até 14 dias); pacientes com 0 ou 1 pontos tiveram risco de 4,7% para

este desfecho composto, enquanto pacientes com 6 ou 7 pontos chegaram a 40,9% de incidência do desfecho²⁷.

As escalas PURSUIT e GRACE também envolvem anamnese, exame clínico e exames complementares da admissão, além de dados obtidos durante a internação para predizer o risco de mortalidade em 30 dias (PURSUIT) ou mortalidade intra-hospitalar (GRACE)^{28,29}. Embora estas escalas tenham valores preditivos superiores ao julgamento clínico não estruturado durante a internação³⁰, a informação prognóstica obtida refere-se somente aos desfechos de curto prazo; nenhuma das três contempla dados clínicos obtidos no seguimento ambulatorial após a alta.

1.2.2 Prognóstico na fase subaguda

O prognóstico dos pacientes na fase subaguda após um episódio de SCA é amplamente variável³¹, havendo poucos dados publicados na literatura disponíveis para a tomada de decisão terapêutica neste estágio. Em 2003, Newby *et al.* analisaram uma coorte de 15.904 pacientes com SCA recrutados em até sete dias após o início de sintomas para os estudos SYMPHONY³². Após análise de Cox multivariada, 17 variáveis independentes se correlacionaram com maior mortalidade em 90 dias; os fatores mais fortemente relacionados a pior desfecho foram idade, taxa de filtração glomerular estimada (relação inversa), antecedente de insuficiência cardíaca e novo diagnóstico de insuficiência cardíaca após a SCA. Em 2009, Eggers *et al.* publicaram análise da relação entre quatro parâmetros laboratoriais e o risco de morte ou novo infarto agudo do miocárdio em 877 pacientes sobreviventes de SCA

sem supradesnívelamento de ST seguidos durante cinco anos³³. Dos marcadores testados (NT-proBNP, troponina cardíaca, proteína C reativa e taxa de filtração glomerular estimada), o NT-proBNP medido após 6 meses do evento apresentou a mais forte relação com piores desfechos, sendo capaz de reestratificar o risco nos pacientes com maior acurácia do que os achados clínico-laboratoriais da admissão hospitalar; a proteína C reativa apresentou valor prognóstico marginal em seis meses, e os outros dois parâmetros não apresentaram relação independente com os desfechos após análise de Cox multivariada.

1.2.3 Troponinas

As troponinas são complexos proteicos que regulam a interação da actina com a tropomiosina na promoção da contratilidade muscular. Este complexo é composto por três subunidades: C, T e I. A troponina C é encontrada tanto nos músculos esqueléticos como nas fibras cardíacas, não havendo isoformas específicas para cada fibra. Já as subunidades T e I apresentam isoformas específicas para a musculatura cardíaca, que passaram a ser denominadas troponinas cardíacas. Por não serem normalmente encontradas em nenhum outro tecido, estas proteínas passaram a ser estudadas como marcadores de lesão miocárdica em pacientes com suspeita de SCA.

Nos primeiros estudos clínicos com estes biomarcadores, foi verificado que sua dosagem não se alterava em condições que poderiam promover elevação da fração

MB da creatinoquinase (CK-MB), como doenças musculares, trauma musculoesquelético, cirurgia não cardíaca ou atividade física intensa³⁴.

Já no contexto da SCA, tanto a troponina T como a troponina I se mostraram excelentes preditores de mortalidade. Hamm *et al.* publicaram em 1992 estudo com 109 pacientes internados por SCA cujos níveis de CK-MB e troponina T foram medidos a cada oito horas por dois dias; a positividade nos níveis de troponina T mostrou-se um indicador mais sensível para prever risco de IAM e mortalidade intra-hospitalar do que a CK-MB³⁵. Antman *et al.* analisaram o papel da troponina I na SCA e demonstraram que níveis elevados desta proteína são marcadores independentes de mortalidade em até 42 dias da internação³⁶.

A sensibilidade e especificidade da troponina para eventos adversos se mostraram superiores nestes estudos à CK-MB, então considerada o exame de referência. Em outros estudos, não somente a positividade, mas também o grau de elevação das troponinas conseguiu estratificar pacientes em diferentes níveis de mortalidade³⁷⁻³⁹.

Com a evidência cumulativa de sua utilidade clínica, diferentes sociedades de cardiologia passaram a incorporar a dosagem da troponina cardíaca entre os critérios diagnósticos de infarto agudo do miocárdio⁴⁰. Atualmente, ela é considerada o principal marcador bioquímico de necrose miocárdica no contexto da SCA pela terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio e pelas diretrizes para manejo da SCA da *American Heart Association*^{8,41}.

Para além da fase aguda da SCA, o papel da troponina também foi avaliado na fase subaguda e tardia após um evento isquêmico. Em 2007, Eggers *et al.* analisaram uma coorte de pacientes recrutados no ensaio clínico FRagmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II)⁴². Neste estudo realizado com troponina I de gerações anteriores, os participantes tiveram medidos seus níveis de troponina 6 semanas, 3 e 6 meses após a randomização; após exclusão de pacientes com IAM confirmado ou submetidos a revascularização 14 dias antes da coleta das amostras, 1092 pacientes foram seguidos por 5 anos. Durante o tempo de seguimento, o subgrupo de pacientes com níveis persistentemente elevados de troponina I ($\geq 0,01 \mu\text{g/L}$) tiveram maior probabilidade de morte do que aqueles com níveis elevados de forma transitória ou negativos desde o início⁴³. Não houve diferença na probabilidade de IAM entre os grupos neste estudo.

1.2.3.1 Troponinas de alta sensibilidade

Ao longo da década de 2000, foram introduzidos novos ensaios laboratoriais capazes de detectar as troponinas cardíacas com maior sensibilidade. Estes ensaios passaram a adotar a denominação “troponina de alta sensibilidade” (*high-sensitivity cardiac troponin*). Estes ensaios devem apresentar, por definição, um coeficiente de variação menor que 10% no 99º percentil da população (p99); também devem ser capazes de detectar níveis de troponina cardíaca em mais de 50% dos indivíduos saudáveis abaixo deste percentil⁴⁴.

Na comparação com os ensaios de primeira geração, estes métodos mostraram maior sensibilidade na detecção de IAM em pacientes com suspeita de SCA^{45,46}, além de se mostrarem bons preditores de doença arterial coronariana e hipertrofia ventricular esquerda nestes pacientes⁴⁷. Mesmo nos pacientes com SCA que tiveram dosagem indetectável de troponina com os ensaios das primeiras gerações, os novos métodos de alta sensibilidade conseguiram discriminar subgrupos com maior mortalidade⁴⁸.

Mais recentemente, o uso destes ensaios para determinar prognóstico na fase subaguda da SCA vem sendo analisado em estudos observacionais.

Em 2012, dois estudos avaliaram o papel prognóstico da troponina T de alta sensibilidade na fase estável após um evento de SCA. Ang *et al.* seguiram uma coorte de 326 pacientes por uma mediana de 30 meses, após medida de troponina 7 semanas após a SCA⁴⁹; mesmo após ajuste para idade, subtipo de SCA, hipertensão, diabetes melito, tabagismo, anemia, nível de BNP, TFG estimada e achados ecocardiográficos, o nível de troponina T se manteve como um forte preditor de morte e incidência de IAM durante o seguimento. Koenig *et al.* publicaram o seguimento de 1050 pacientes por um período mediano de 8,1 anos após SCA ou revascularização miocárdica eletiva, com níveis de troponina T de alta sensibilidade medidos aproximadamente 43 dias após o evento⁵⁰; os pacientes no quartil mais alto de troponina na fase subaguda apresentaram o maior risco para eventos cardíacos durante o período de seguimento. Outro estudo publicado em 2014 também avaliou o papel prognóstico da troponina T de alta sensibilidade após um episódio de SCA.

White *et al.* seguiram 7.836 pacientes randomizados de 3 a 36 meses após SCA no estudo *Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease* (LIPID); após uma mediana de seguimento de 6 anos, os pacientes no tercil mais alto estiveram sob maior risco de morte cardiovascular e novo evento de IAM que os demais⁵¹.

1.3 O estudo ERICO no Hospital Universitário da USP

O estudo ERICO (Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana) é um estudo de coorte prospectivo que tem como objetivo avaliar os fatores prognósticos que interferem na sobrevida de médio e longo prazo de pacientes admitidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) com diagnóstico de angina instável e infarto agudo do miocárdio⁵². O HU-USP é um hospital-escola, de base comunitária e complexidade secundária, com 236 leitos no distrito do Butantã (São Paulo), provendo atenção médica a uma população de 428.217 habitantes em 2010⁵³. Em média, o HU-USP recebe um caso de síndrome coronariana a cada dois dias (3 a 4 por semana) em sua unidade de pronto atendimento. Durante a fase aguda da SCA, os pacientes são atendidos no departamento de emergência e posteriormente internados na enfermaria de clínica médica ou na unidade de terapia intensiva. Como na maior parte dos hospitais secundários, o HU-USP não dispõe de laboratório de hemodinâmica para a realização de intervenção coronária percutânea nem de equipe de cirurgia cardiotorácica para realização de procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica. A maior parte dos pacientes que necessitam de revascularização de emergência são transferidos ao Instituto do Coração do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor-HCFMUSP), hospital de Cardiologia terciário com disponibilidade ininterrupta de serviços de hemodinâmica e cirurgia cardíaca de emergência.

Em análise preliminar realizada com 964 participantes do estudo ERICO incluídos entre 2009 e 2012, a mortalidade em um ano após SCA nesta coorte foi de 12%; os fatores independentemente associados a maior mortalidade geral e cardiovascular neste estudo foram idade, tipo de SCA e a presença de diabetes melito⁵⁴.

2. Justificativa

Poucos dados estão disponíveis na literatura médica para embasar a avaliação de risco de longo prazo em pacientes ambulatoriais na fase subaguda da SCA. Estudos envolvendo a população brasileira são ainda mais escassos. A validação de um marcador prognóstico de fácil obtenção e baixo custo pode representar grande avanço na estratificação de risco de médio e longo prazo nos pacientes sobreviventes de SCA em seguimento ambulatorial no Brasil.

3. Objetivos

O presente estudo tem como objetivo geral a avaliação do papel prognóstico de médio e longo prazo da medida dos níveis de troponina I de alta sensibilidade na fase subaguda após um episódio de SCA.

Os objetivos específicos são: (1) identificar, nos pacientes com SCA, a frequência de níveis persistentemente elevados de troponina I de alta sensibilidade; (2) avaliar a relação entre a elevação persistente dos níveis de troponina e a incidência de desfechos adversos, como: morte por todas as causas, morte cardiovascular e morte por infarto agudo do miocárdio, pelo período de seguimento de até cinco anos após o evento índice; e (3) avaliar se a incidência de desfechos adversos está relacionada a elevação dos níveis de troponina mesmo abaixo do valor de corte para o 99º percentil do método.

3.1 Hipótese

A hipótese do presente estudo é que níveis elevados de troponina de alta sensibilidade medidos após a fase aguda da SCA podem estar relacionados a desfechos adversos de médio e longo prazos, incluindo mortalidade geral e cardiovascular, de forma independente dos parâmetros clínico-laboratoriais utilizados para determinar prognóstico na prática atual.

4. Métodos e Casuística

4.1 População do estudo

Para a presente análise foram incluídos os pacientes em seguimento pelo estudo ERICO.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes que procuraram o serviço de emergência do HU-USP com suspeita de SCA e que preenchiam os critérios de inclusão do estudo no período de fevereiro de 2009 a dezembro de 2013.

Os critérios de inclusão foram:

- Idade maior de 18 anos;
- Diagnóstico de um dos subtipos de SCA de acordo com os critérios abaixo definidos:

1) Infarto agudo do miocárdio (IAM): sintomas consistentes com isquemia miocárdica dentro das 24 horas da admissão hospitalar e troponina I acima do valor do percentil 99 e coeficiente de variação abaixo de 10%, conforme o kit utilizado.

a) IAM com supradesnivelamento do segmento ST: Presença dos três critérios a seguir: (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Elevação persistente do segmento ST maior ou igual a 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou (c) presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo ou supostamente novo.

b) IAM sem supradesnivelamento do segmento ST: (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Ausência de elevação persistente do segmento ST maior ou igual a 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas bem como ausência de BRE novo ou supostamente novo.

2) Angina instável (AI): Sintomas compatíveis com isquemia miocárdica nas últimas 24 horas e ausência de diagnóstico de IAM, associados a pelo menos um dos cinco critérios a seguir: 1. história de doença arterial coronariana prévia; 2. estratificação não-invasiva positiva; 3. alterações dinâmicas ou evolutivas no eletrocardiograma (ECG); 4. troponina I maior que 0,4 ng/ml (valor acima do percentil 99 para todos os kits utilizados) ou 5. concordância diagnóstica entre dois médicos independentes.

- Concordar em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.1.2 Critério de exclusão

- Participantes do estudo ERICO que não tiveram amostras de sangue coletadas entre o 25º e o 90º dia após o evento-índice.

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em diversas etapas, descritas a seguir.

4.2.1 Admissão hospitalar

Entrevistadores treinados coletaram os seguintes dados na admissão ao hospital:

- Dados sociodemográficos: idade, gênero, cor da pele, estado civil, escolaridade.
- Antecedentes pessoais (autorreferidos): hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, doença renal crônica, doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral prévio, insuficiência cardíaca, uso de cocaína, menopausa e história familiar de DAC precoce.
- Dados da avaliação médica inicial: tipo de SCA, características do eletrocardiograma da entrada, medicações em uso e tratamento administrado na admissão; também foram avaliadas medidas antropométricas (peso e altura).
- Amostras de sangue para armazenamento no biorrepositório do estudo ERICO. Este material biológico é coletado por procedimento padrão após jejum de 12 horas.
- As amostras de material biológico colhidas no estudo são centrifugadas até 30 minutos após a coleta em centrífuga refrigerada. De cada participante são estocados na coleta em jejum e após cerca de 30 dias mais três amostras de soro em jejum, duas amostras de plasma-EDTA e uma amostra de plasma-citrato. O material fica guardado em palhetas de 0,5 ml em tanques de nitrogênio a -180°C, que fazem parte do biorrepositório do estudo

no HU-USP em funcionamento desde julho de 2008. Na admissão hospitalar, foram analisados: troponina I, creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB), colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicérides, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase, ureia, creatinina, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, hemograma completo e ácido úrico. A taxa de filtração glomerular foi estimada a partir das variáveis clínicas e nível de creatinina sérica pela fórmula do estudo CKD-Epi⁵⁵.

4.2.2 Consulta de reavaliação

Aproximadamente 30 dias após o evento agudo, uma nova avaliação médica foi realizada em regime ambulatorial por um dos médicos da equipe do estudo. Nesta data, foram obtidos dados clínicos adicionais, incluindo dados sobre estratificação de risco cardiovascular e necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica, achados de ecocardiografia e informações sobre medicações em uso na data da avaliação. Novas amostras de sangue foram coletadas neste momento para armazenamento no biorrepositório do estudo ERICO, além da obtenção de novos exames laboratoriais e de imagem:

- Exames complementares séricos realizados aproximadamente 30 dias após a admissão hospitalar: troponina I de alta sensibilidade, teste de tolerância oral à glicose, colesterol total e frações, triglicérides, ácido úrico, aspartato

aminotransferase, alanina aminotransferase, ureia, creatinina e microalbuminúria.

- Medidas clínicas do grau de doença aterosclerótica e microvascular: Avaliação da medida da espessura de média-íntima de carótidas, da velocidade de onda de pulso, variabilidade da frequência cardíaca, avaliação da presença de esteatose hepática e da retinografia.
- Questionários sobre sintomas depressivos (PHQ-9)⁵⁶, questionário de frequência alimentar, atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física IPAQ)^{57,58}, atividade sexual e apneia do sono (questionário de Berlim)⁵⁹ também foram aplicados por profissionais treinados durante a consulta.

Caso o participante não pudesse comparecer à consulta de reavaliação clínica, as informações passíveis de obtenção por contato telefônico foram coletadas por esta via. O seguimento médico dos participantes foi realizado predominantemente nas unidades básicas de saúde da região, sem interferência da equipe do estudo.

4.2.3 Reavaliações subsequentes

Após 180 dias do evento índice e depois anualmente, novos contatos telefônicos foram realizados para busca de informações sobre desfechos clínicos (morte e novos episódios de SCA). A análise do estado vital dos pacientes também foi complementada com a avaliação periódica do sistema municipal de mortalidade (PRO-AIM, Programa de Aperfeiçoamento das Informações de Mortalidade) que

registra todos os casos de óbito no município. Caso o registro do óbito não tenha sido encontrado no PRO-AIM, o nome do participante é enviado para a fundação SEADE (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados), que reúne todos os casos de morte ocorridos no estado de São Paulo. Caso o nome do participante não tenha sido encontrado nos sistemas municipal e estadual, faz-se a consulta ao sistema federal de mortalidade. O atestado de óbito do participante é anexado ao banco de dados do estudo para avaliação dos desfechos de interesse do estudo: mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e mortalidade por IAM. Foram censurados os participantes que não puderam mais ser localizados por telefone durante o seguimento e que não foram encontrados nos sistemas de mortalidade municipal, estadual ou federal; a censura ocorreu a partir do último contato em que foi confirmado que o paciente estava vivo.

4.3 Medida da troponina I de alta sensibilidade

Todos os participantes incluídos no estudo que tiveram amostras de sangue coletadas para o biorrepositório entre 25 e 90 dias após o evento-índice foram incluídos na análise final. A troponina I cardíaca de alta sensibilidade foi mensurada em todas as amostras. O ensaio utilizado para esta mensuração foi o *Advia Centaur TnI-Ultra Assay* (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, Nova Iorque, EUA), com valor de referência de 0,04µg/L no 99º percentil em sujeitos saudáveis e coeficiente de variação menor que 10% neste limiar, em acordo com o padrão

estabelecido pela definição universal de infarto do miocárdio da *European Society of Cardiology* e *American Heart Association* ⁴¹.

Em todos os participantes elegíveis, a maior dosagem de troponina coletada em até 24 horas da admissão foi considerada como o nível sérico de entrada.

4.4 Desfechos

Os desfechos analisados foram: morte por todas as causas, morte cardiovascular e morte por novo infarto agudo do miocárdio.

4.5 Análise estatística

Os participantes foram divididos em três grupos, de acordo com o tercil de troponina medido na fase subaguda da SCA (25 a 90 dias); a opção por dividir os participantes em tercís se deve à expectativa de uma distribuição assimétrica dos níveis de troponina na fase subaguda nesta população, com a maior parte dos participantes apresentando níveis abaixo do 99º percentil.

Variáveis categóricas foram analisadas como porcentagem e comparadas utilizando-se o teste de Chi-quadrado. Variáveis contínuas paramétricas são apresentadas como médias e desvios-padrão, sendo comparadas pelo teste ANOVA; variáveis contínuas não paramétricas são apresentadas como medianas e intervalos interquartil, sendo comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis.

A análise de sobrevida foi realizada por meio de curvas de Kaplan-Meier; o método de Log-rank foi utilizado para avaliar a diferença entre as curvas. Participantes

perdidos no seguimento e não encontrados nos sistemas de mortalidade municipal, estadual ou federal foram censurados a partir da data do último contato em que foram confirmados como vivos.

O modelo de regressão de Cox foi utilizado para as análises brutas e ajustadas; os ajustes foram realizados por sexo e idade, além de dois modelos de análise multivariada. O modelo 1 foi ajustado para sexo, idade, tipo de SCA, anos de escolaridade e os principais fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia e índice de massa corpórea). O modelo 2 incluiu os ajustes do modelo 1 com a adição de taxa de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1,73m² e fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 0,40 - duas variáveis associadas com pior prognóstico em estudos prévios⁴⁹; o uso do limiar de 0,40 de fração de ejeção para disfunção ventricular está em conformidade com as diretrizes da American Heart Association⁸, enquanto o limiar de 60ml/min/1,73m² para disfunção renal é bem estabelecido na literatura como fator de risco para novos eventos de SCA⁶⁰. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. O software estatístico utilizado para a análise dos dados foi o R para Mac versão 3.2.2.

4.6 Considerações éticas

Foi obtida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Todos os participantes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para o estudo principal. Por tratar-se de revisão de prontuário e análise de amostras de

sangue cuja autorização para análise já estava expressa no TCLE original, o presente estudo foi dispensado de TCLE específico pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

5. Resultados

5.1 Características clínicas e demográficas

O estudo ERICO se iniciou em fevereiro de 2009 e manteve o recrutamento ativo de pacientes até dezembro de 2013, quando completou um total de 1085 participantes. Destes, 49 morreram antes da primeira avaliação após a alta hospitalar; 85 tiveram sangue coletado fora do período de 25 a 90 dias após a SCA e 424 não tiveram sangue coletado após a alta hospitalar. Os demais 525 participantes que tiveram exames de sangue coletados na admissão e no período de 25 a 90 dias após o evento-índice foram incluídos nesta análise (tempo mediano para a coleta: 39 dias, intervalo interquartil: 33 a 50 dias).

Foram analisados os desfechos de todos os participantes elegíveis seguidos até dezembro de 2015. O tempo de seguimento mediano foi de 3,1 anos, resultando em um tempo total de seguimento de 1.720 pacientes-ano.

Figura 1 – Fluxograma de recrutamento e seguimento dos pacientes do estudo

O diagnóstico inicial foi de IAM com supradesnivelamento de ST em 144 (27,4%) participantes, IAM sem supradesnivelamento de ST em 230 (43,8%) e angina instável em 151 (28,8%). A idade média foi de 61,6 anos; 60,2% eram do gênero masculino e 72,4% tinham menos de 8 anos de escolaridade. Os fatores de risco cardiovascular mais frequentes nesta população foram hipertensão arterial (75,5%), tabagismo atual ou prévio (66,9%) e sedentarismo (69,9%). Os limiares para divisão entre os tercís foram: $<0,012$, $0,013-0,023$ e $>0,023\mu\text{g/L}$. A maior parte das amostras coletadas na fase subaguda da SCA teve valores abaixo do 99º percentil (83,8%).

5.2 Diferenças entre o grupo que teve exames coletados entre 25 e 90 dias da SCA e o grupo que não teve exames coletados

Em relação aos 640 participantes do estudo ERICO que não tiveram exames coletados entre 25 e 90 dias da SCA, os participantes cujos exames foram realizados neste intervalo (subgrupo Troponinas) tiveram média de idade menor (61,6 vs 64,8, $p<0,001$) e maior escolaridade (percentual de participantes com mais de 9 anos de estudo: 28,6% vs 20,8%, $p=0,01$); não houve diferença significativa na frequência de gênero masculino, cor de pele e estado civil entre os grupos. Em relação aos principais fatores de risco cardiovascular autorreferidos, houve menor prevalência de doença renal crônica no subgrupo Troponinas (5,7% vs 12,2%, $p=0,002$). A comparação das características sociodemográficas e comorbidades autorreferidas entre os grupos é mostrada na tabela 1.

A maior parte das características clínicas e laboratoriais obtidas após a admissão hospitalar também foi semelhante entre os grupos. A TFG estimada foi maior no subgrupo Troponinas (74,8 vs 68,8 ml/min/1,73m², p<0,001), sendo menor a frequência de participantes com TFG estimada abaixo de 60 ml/min/1,73m² neste grupo (26,4% vs 34,8%, p = 0,004). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo média estimada pelo ecocardiograma foi semelhante entre os grupos, porém o subgrupo Troponinas teve menos frequência de participantes com fração de ejeção abaixo de 40 (11,0% vs 18,0%, p = 0,01).

O subgrupo Troponinas também teve maior mediana de troponina da admissão (5,95 vs 4,20 µg/L, p=0,004) e maiores níveis de hemoglobina (14,1 vs 13,8 g/dL, p=0,02); a frequência de cada tipo de SCA, índice de massa corpórea, colesterol total e frações e triglicérides foram semelhantes entre os dois grupos, conforme exibido na tabela 2.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comorbidades do subgrupo de participantes que tiveram amostras de troponina coletadas após 25-90 dias do evento de síndrome coronariana aguda e o subgrupo no qual a amostra não foi coletada

Características	Subgrupo sem coleta	Subgrupo Troponinas	P-valor
Número de participantes	560	525	
Idade* (anos)	64,8 (13,7)	61,6 (12,2)	<0,001
Gênero masculino (%)	326 (58,2)	316 (60,2)	0,55
Cor não-branca (%)	189 (33,9)	178 (34,0)	1,00
Anos de escolaridade* (%)			0,01
Sem educação formal	74 (13,3)	70 (13,3)	
1-8	368 (65,9)	305 (58,1)	
9 ou mais	116 (20,8)	150 (28,6)	
Estado civil (%)			0,67
Solteiro / Divorciado / Viúvo	221 (39,7)	200 (38,2)	
Casado / União estável	336 (60,3)	323 (61,8)	
Antecedente de DAC (%)	150 (29,6)	128 (26,1)	0,24
História familiar de DAC (%)	136 (42,2)	144 (35,4)	0,07
Hipertensão arterial (%)	429 (78,3)	389 (75,5)	0,32
Diabetes (%)	228 (41,5)	189 (37,5)	0,20
Dislipidemia (%)	261 (54,5)	247 (52,8)	0,64
Insuficiência cardíaca (%)	86 (20,4)	102 (20,7)	0,98
Doença renal crônica (%)	42 (12,2)	26 (5,7)	0,002
Doença cerebrovascular (%)	58 (12,5)	53 (10,4)	0,35
Sedentarismo (%)	369 (71,9)	350 (69,9)	0,64
Tabagismo (%)			0,58
Atual	145 (28,0)	150 (29,4)	
Passado	195 (37,7)	201 (39,4)	
Nunca fumou	177 (34,2)	159 (31,2)	

* Média (desvio-padrão); † Mediana (intervalo interquartil).

DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais do subgrupo de participantes que tiveram amostras de troponina coletadas após 25-90 dias do evento de síndrome coronariana aguda e o subgrupo no qual a amostra não foi coletada

Características	Subgrupo sem coleta	Subgrupo Troponinas	P-valor
Número de participantes	560	525	
Subtipo de SCA (%)			0,17
AI	189 (33,8)	151 (28,8)	
IAMSSST	220 (39,3)	230 (43,8)	
IAMCSST	151 (27,0)	144 (27,4)	
Índice de massa corpórea*	27,2 (5,0)	27,1 (4,6)	0,66
Colesterol total* (mg/dL)	173 (52)	181 (72)	0,12
LDL-colesterol* (mg/dL)	103 (41)	108 (39)	0,07
HDL-colesterol* (mg/dL)	40 (12)	38 (11)	0,09
Triglicérides† (mg/dL)	124 (91-181)	133 (98-188)	0,14
Hemoglobina* (g/dL)	13,8 (2,0)	14,1 (1,8)	0,02
Troponina na admissão† (µg/L)	4,20 (0,15-18,7)	5,95 (0,83-32,0)	0,01
TFG estimada-CKD-Epi* (ml/min/1.73m ²)	68,8 (26,5)	74,8 (24,4)	<0,001
TFG estimada < 60ml/min/1.73m ² (%)	193 (34,8)	138 (26,4)	0,004
FEVE*	55,5 (13,2)	55,4 (13,3)	0,97
FEVE < 0.40 (%)	62 (18,0)	40 (11,0)	0,01
Troponina acima do p99 25-90 dias após o evento-índice (%)		85 (16,2)	

* Média (desvio-padrão); † Mediana (intervalo interquartil)

SCA: síndrome coronariana aguda; AI: angina instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de ST; IAMCSST infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST; TFG: taxa de filtração glomerular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.3 Diferenças entre os tercís de troponina na fase subaguda

Na comparação entre os grupos divididos por tercís de troponina na fase subaguda (25 a 90 dias após o evento-índice), houve uma maior prevalência de homens no tercís superior (68,0% vs 53,1% no primeiro tercís, p=0,02 para diferença entre os tercís); outras características demográficas, como idade, cor da pele, anos de escolaridade e estado civil não diferiram entre os grupos. Em relação aos fatores de risco cardiovasculares autorreferidos, a prevalência de doença renal crônica foi

maior no tercil superior (10,3% vs 3,1% no primeiro tercil, $p=0,02$), assim como sedentarismo (77,4% vs 68,8%, $p=0,02$). Demais fatores de risco, como antecedente pessoal ou familiar de doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e tabagismo tiveram prevalência semelhante entre os grupos, conforme ilustrado na tabela 3.

Tabela 3 – Características sociodemográficas e comorbidades da população do estudo de acordo com o tercil de troponina colhida entre 25 e 90 dias do evento de síndrome coronariana aguda

Características	1º tercil	2º tercil	3º tercil	P-valor
Número de participantes	179	171	175	
Tercil de troponina de 25-90 dias	<0,012	0,012-0,023	>0,023	
Idade* (anos)	60,0 (11,3)	63,0 (12,5)	61,8 (12,6)	0,15
Gênero masculino (%)	95 (53,1)	102 (59,6)	119 (68,0)	0,02
Cor não-branca (%)	64 (36,0)	60 (35,1)	54 (31,0)	0,58
Anos de escolaridade* (%)				0,11
Sem educação formal	16 (8,9)	26 (15,2)	28 (16,0)	
1-8	110 (61,5)	90 (52,6)	42 (24,0)	
9 ou mais	53 (29,6)	55 (32,2)	105 (60,0)	
Estado civil (%)				0,53
Solteiro / Divorciado / Viúvo	74 (41,6)	63 (36,8)	63 (36,2)	
Casado / União estável	104 (58,4)	108 (63,2)	111 (63,8)	
Antecedente de DAC (%)	49 (29,2)	39 (23,8)	40 (25,2)	0,51
História familiar de DAC (%)	52 (36,4)	43 (31,4)	50 (38,46)	0,46
Hipertensão arterial (%)	136 (78,2)	127 (75,1)	126 (73,3)	0,56
Diabetes (%)	61 (35,7)	61 (37,2)	67 (39,6)	0,75
Dislipidemia (%)	87 (54,4)	85 (55,6)	75 (48,4)	0,40
Insuficiência cardíaca (%)	27 (16,2)	36 (22,4)	39 (23,8)	0,19
Doença renal crônica (%)	5 (3,1)	6 (4,1)	15 (10,3)	0,02
Doença cerebrovascular (%)	17 (9,9)	15 (9,1)	21 (12,1)	0,91
Sedentarismo (%)	117 (68,8)	106 (63,5)	127 (77,4)	0,02
Tabagismo (%)				0,31
Atual	44 (25,6)	48 (28,7)	58 (33,9)	
Passado	68 (39,5)	64 (38,3)	69 (40,4)	
Nunca fumou	60 (34,9)	55 (32,9)	44 (25,7)	

* Média (desvio-padrão); † Mediana (intervalo interquartil)

DAC: doença arterial coronariana.

A proporção de pacientes com angina instável foi maior no primeiro tercil (44,9% vs 13,7% no terceiro tercil, $p<0,001$); o tercil superior apresentou maior frequência de pacientes com IAMCSST (37,1% vs 17,9% no primeiro tercil, $p<0,001$); não houve diferença significativa a prevalência de IAMSSST entre os tercís. No tercil superior também houve maior prevalência de pacientes com TFG $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ (37,0% vs 18,5% no primeiro tercil, $p<0,001$), assim como de pacientes com fração de

ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 0,40 (21,9% vs 3,5% no primeiro tercil, $p < 0,001$). Outras variáveis medidas na admissão, como colesterol total, HDL colesterol, hemoglobina e glicemia de jejum não tiveram frequências significativamente diferentes entre os grupos. Na consulta de reavaliação ambulatorial, realizada entre 25 e 90 dias após a SCA, a frequência no uso de medicações para prevenção secundária de eventos cardiovasculares foi semelhante entre os grupos; o uso de betabloqueadores foi menos frequente no tercil superior (56,8% vs 66,1% no primeiro tercil, $p = 0,04$). A tabela 4 mostra os dados obtidos após a admissão dos pacientes ao hospital e o tratamento medicamentoso recebido na primeira consulta de reavaliação de acordo com cada tercil de troponina.

Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais da população do estudo de acordo com o tercil de troponina colhida entre 25 e 90 dias do evento de síndrome coronariana aguda.

Características	1º tercil	2º tercil	3º tercil	P-valor
Número de participantes	179	171	175	
Tercil de troponina de 25-90 dias	<0,012	0,012-0,023	>0,023	
Subtipo de SCA (%)				
AI	80 (44,9)	47 (27,5)	24 (13,7)	<0,001
IAMSSST	67 (37,4)	77 (45,0)	86 (49,1)	0,08
IAMCSST	32 (17,9)	47 (27,5)	65 (37,1)	<0,001
Índice de massa corpórea*	27,8 (4,8)	26,8 (4,2)	26,7 (4,7)	0,02
Colesterol total* (mg/dL)	187 (101)	178 (47)	177 (50)	0,24
LDL-colesterol* (mg/dL)	106 (36)	108 (39)	111 (42)	0,31
HDL-colesterol* (mg/dL)	39 (11)	38 (10)	38 (12)	0,61
Triglicérides† (mg/dL)	131 (100-190)	141 (97-192)	130 (97-181)	0,65
Hemoglobina* (g/dL)	14,2 (1,6)	14,1 (1,6)	14,0 (2,1)	0,45
Troponina na admissão† (µg/L)	1,88 (0,09-9,20)	7,03 (1,16-41,97)	16,82 (3,05-44,2)	0,32
TFG estimada-CKD-Epi* (ml/min/1.73m ²)	80,2 (22,0)	75,6 (21,5)	68,6 (27,8)	<0,001
TFG estimada < 60ml/min/1.73m ² (%)	33 (18,5)	41 (24,0)	64 (37,0)	<0,001
FEVE*	61,4 (10,9)	56,2 (12,9)	49,5 (13,2)	<0,001
FEVE < 0.40 (%)	4 (3,5)	8 (6,6)	28 (21,9)	<0,001
Medicação em uso na primeira reavaliação ambulatorial				
Ácido acetilsalicílico	155 (87,6)	143 (83,6)	134 (79,3)	0,12
Clopidogrel	92 (52,0)	100 (58,5)	82 (48,5)	0,17
Betabloqueador	117 (66,1)	119 (69,6)	96 (56,8)	0,04
Estatina	137 (77,4)	135 (78,9)	123 (72,8)	0,38
Inibidor da ECA	120 (67,8)	108 (63,2)	94 (55,6)	0,06
BRA	10 (5,6)	15 (8,8)	6 (3,6)	0,12

* Média (desvio-padrão); † Mediana (intervalo interquartil)

SCA: síndrome coronariana aguda; AI: angina instável; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de ST; IAMCSST infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST; TFG: taxa de filtração glomerular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECA: enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina.

5.4 Análise de sobrevida

Houve 62 óbitos durante o período do estudo, totalizando uma taxa de óbitos de 36 por 1000 pacientes-ano. Destes, 32 foram classificados como de causa cardiovascular (19 por 1000 pacientes-ano), sendo 11 classificados como devidos a infarto agudo do miocárdio (6 por 1000 pacientes-ano).

A figura 2 mostra as curvas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com cada tercil de troponina na fase subaguda. Os participantes do tercil superior de troponina tiveram sobrevida significativamente inferior àqueles no primeiro tercil ($p < 0,001$ pelo teste de Log-rank). Como uma forma de análise de sensibilidade, uma segunda curva de sobrevida foi obtida apenas com os participantes com medida de troponina abaixo do 99º percentil para a normalidade na fase subaguda da SCA; as diferenças de sobrevida se mantiveram significativas ($P < 0,001$), como mostra a figura 3.

Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda

Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda limitada aos participantes com troponina $\leq 0,04\mu\text{g/L}$

Levando em consideração apenas a mortalidade cardiovascular, as diferenças também se mantiveram significativas tanto na coorte original ($p < 0,001$; figura 4) como na coorte após a exclusão de participantes com valores de troponina acima do p99 ($p = 0,04$; figura 5).

Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda

Figura 5 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda limitada aos participantes com troponina $\leq 0,04\mu\text{g/L}$

A figura 6 mostra as curvas de sobrevida em relação aos óbitos devidos a infarto agudo do miocárdio. Não houve diferença significativa entre os tercís durante o tempo de seguimento.

Figura 6 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade por IAM de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias da síndrome coronariana aguda

5.4.1 Análise de sobrevida por tipo de SCA

Na subdivisão da análise de sobrevida por tipo de SCA, o grupo IAMSSST manteve as diferenças de mortalidade geral e cardiovascular entre os tercís ($p < 0,001$ e $p = 0,002$ pelo teste de Log-rank, respectivamente); os tercís divididos nos grupos AI e IAMCSST não tiveram diferença significativa de mortalidade geral ou cardiovascular, como mostram as figuras 7 e 8.

Figura 7 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias, dividida por tipo de síndrome coronariana aguda

Figura 8 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com o tercil de troponina coletada entre 25 e 90 dias, dividida por tipo de síndrome coronariana aguda

5.4.2 Análise de sobrevida entre o grupo que teve exames coletados entre 25 e 90 dias da SCA e o grupo que não teve exames coletados

Durante o seguimento de 5 anos, houve diferença significativa entre a mortalidade geral e cardiovascular entre o subgrupo Troponinas e o subgrupo que não teve exames coletados 25 a 90 dias após o episódio de SCA, conforme ilustrado nas figuras 9 e 10. Na análise de Cox univariada, o subgrupo Troponinas teve menor probabilidade de morte por todas as causas (TR: 0,35, IC95%: 0,26-0,47) e morte cardiovascular (TR: 0,26, IC95% 0,18-0,39) ao longo do tempo de seguimento.

Figura 9 – Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade geral entre o subgrupo que teve níveis de troponina coletados 25 a 90 dias após a síndrome coronariana aguda e o subgrupo que a troponina não foi coletada.

Figura 10 - Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular entre o subgrupo que teve níveis de troponina coletados 25 a 90 dias após a síndrome coronariana aguda e o subgrupo que a troponina não foi coletada.

5.5 Modelos de regressão de Cox

A tabela 5 mostra os resultados das análises de regressão de Cox. São apresentados os dados da análise bruta, ajustada por idade e sexo, e nos dois modelos de análise multivariada. Foram incluídos nesta análise todos os pacientes que tinham dados disponíveis para os ajustes: 525 no modelo não ajustado e no ajuste por idade e sexo; 445 para o 1º modelo de ajuste multivariado e 310 para o 2º modelo, com adição das variáveis disfunção ventricular (FEVE < 0,40) e insuficiência renal (TFG estimado < 60ml/min/1,73m²). As características com maior número de valores indisponíveis para o modelo 1 foram dislipidemia (57), diabetes melito (21) e hipertensão arterial (10); para o modelo 2, houve indisponibilidade de resultados de ecocardiograma para 163 participantes e de taxa de filtração glomerular para 3 participantes.

Participantes no tercil superior de troponina, quando comparados com o primeiro, apresentaram maior probabilidade de morte por todas as causas na análise bruta (Taxa de risco [TR]: 5,17, Intervalo de Confiança de 95% [IC95%]: 2,41-11,10), no ajuste por sexo e idade (TR: 4,93, IC95%: 2,29-10,64) e nos modelos de análise multivariada 1 (TR: 5,24, IC95%: 2,08-13,20) e 2 (TR: 6,47, IC95% 1,77-23,66). Na comparação entre o primeiro e o segundo tercis, a diferença de mortalidade por todas as causas encontrada na análise bruta perdeu a significância estatística após os ajustes.

No comparativo da mortalidade cardiovascular, houve diferença significativa entre o primeiro e o terceiro tercis na análise bruta (TR: 7,10, IC95%: 2,10-24,01), ajustada por idade e sexo (TR: 6,51, IC95%: 1,92-22,10) e no modelo 1 de ajuste

multivariado (TR: 7,47, IC95%: 1,62-34,41); já no modelo 2 não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (TR: 4,52, IC95%: 0,71-28,62).

Em relação à mortalidade por infarto agudo do miocárdio, não houve diferença significativa entre os grupos nas análises brutas ou ajustadas.

Tabela 5 – Taxas de risco e respectivos intervalos de confiança de 95% nas análises de Cox – não ajustadas, ajustadas por sexo e idade e nos dois modelos de ajuste multivariado

	Não ajustado	Ajuste por sexo e idade	Ajuste multivariado (Modelo 1)	Ajuste multivariado (Modelo 2)
Número de participantes	525	525	445	310
Mortalidade por todas as causas				
1º tercil	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
2º tercil	2,33 (1,01-5,40)	1,89 (0,81-4,42)	2,08 (0,79-5,49)	2,24 (0,59-8,44)
3º tercil	5,17 (2,41-11,10)	4,93 (2,29-10,64)	5,24 (2,08-13,20)	6,47 (1,77-23,66)
Mortalidade cardiovascular				
1º tercil	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
2º tercil	3,64 (1,00-13,21)	2,77 (0,75-10,16)	3,21 (0,67-15,31)	0,81(0,11-5,74)
3º tercil	7,10 (2,10-24,01)	6,51 (1,92-22,10)	7,47 (1,62-34,41)	4,52 (0,71-28,62)
Mortalidade por infarto agudo do miocárdio				
1º tercil	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)	1,0 (referência)
2º tercil	1,61 (0,27-9,62)	1,31 (0,21-7,96)	1,13 (0,09-14,01)	0,34 (0,01-9,12)
3º tercil	3,25 (0,66-16,13)	3,10 (0,62-15,60)	3,16 (0,29-34,35)	4,93 (0,17-140,54)

Modelo 1 – Ajustado para sexo, idade, tipo de SCA, anos de escolaridade, hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia e índice de massa corpórea.

Modelo 2 – Modelo 1 com a adição de TFG estimada < 60 ml/min/1,73m² e FEVE < 0,40

6. Discussão

Nesta coorte de pacientes com níveis de troponina cardíaca I de alta sensibilidade medidos na fase subaguda da SCA, as características sociodemográficas e comorbidades cardiovasculares dos participante foram semelhantes às de grandes registros internacionais, como o estudo GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), publicado em 2009⁶¹. Assim como neste estudo, houve predomínio de homens na população com SCA, sendo hipertensão arterial a comorbidade mais frequente - prevalência superior a 60% em todos os grupos. As demais comorbidades também tiveram frequência semelhante entre os estudos, com algumas exceções; tabagismo atual ou prévio e insuficiência cardíaca foram fatores mais prevalentes nesta coorte.

O tipo de SCA mais frequente no nosso estudo foi o IAMSSST (41,5% dos participantes), seguindo a tendência já verificada na literatura de redução na incidência de IAMCSST ao longo do tempo⁶², e em contraste com os 26% de frequência de IAMSSST no estudo GRACE, mais antigo, com pacientes incluídos entre os anos 2001 e 2007.

O tratamento medicamentoso recebido por estes participantes na primeira consulta de reavaliação foi semelhante ao tratamento recebido na alta hospitalar pelos participantes do registro BRACE (*Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes*), que incluiu centros hospitalares de todo o Brasil⁶³. Na avaliação por cada grupo terapêutico, ficam nítidas as semelhanças entre o subgrupo Troponina do estudo ERICO e toda a coorte do estudo BRACE, respectivamente: AAS (83,6% vs 86,0%), clopidogrel (53,0% vs 50,1%), betabloqueador (64,2% vs 69,8%), iECA/BRA (68,3%

vs 70,6%) e estatina (76,4% vs 82,7%). Estes dados também ilustram que ainda há muitas melhorias a serem feitas em relação à aderência às diretrizes terapêuticas para a terapia medicamentosa da SCA. Dentre os tercís de troponina no estudo ERICO, o grupo com maiores níveis na fase subaguda recebeu betabloqueadores com frequência significativamente menor que os demais grupos, embora tenha maior prevalência de disfunção ventricular do ventrículo esquerdo; o uso de iECA ou BRA também foi pouco frequente no tercil superior, atingindo menos de 60% dos participantes - a diferença para os outros tercís não chegou a cruzar o limiar de significância ($p=0,06$ para iECA, $p=0,12$ para BRA). Estes dados podem sugerir que a terapêutica adequada da isquemia miocárdica pode reduzir os níveis de troponina na fase subaguda e crônica após SCA. Dados na literatura respondendo a esta questão ainda são escassos, porém o cenário para o futuro é animador. Em estudo publicado em 2016, o uso de pravastatina mostrou-se capaz de reduzir os níveis de troponina I em uma população de 3.318 pacientes com LDL elevado e sem eventos coronarianos prévios; neste estudo em que menos de 1,5% dos participantes tiveram níveis de troponina basal acima do 99º percentil do método, a diminuição em 25% nos níveis de troponina levou a uma redução de 5 vezes no desfecho combinado de IAM não fatal e morte por doença arterial coronariana.

A maioria dos participantes do nosso estudo (83,8%) teve valores abaixo do 99º percentil de troponina dosado no intervalo de 25 a 90 dias após o evento-índice. Apesar disto, mesmo entre os pacientes com níveis normais de troponina, aqueles situados no último tercil tiveram maior probabilidade de morte por todas as causas

que os participantes do primeiro tercil. Os níveis de troponina medidos na fase subaguda se mantiveram como fator de risco independente para mortalidade geral no tercil superior mesmo após ajuste para múltiplos potenciais confundidores na análise de Cox.

6.1 Causas para a elevação da troponina

Ainda não são bem estabelecidos os mecanismos pelos quais alguns pacientes apresentam persistência de elevação dos níveis de troponina cardíaca após um episódio de SCA.

Baseados em estudos experimentais, podemos inferir que a presença de níveis detectáveis de troponina circulante pode representar um marcador de morte celular decorrente de isquemia crônica⁶⁴ ou ser motivada por um processo acelerado de apoptose associado à disfunção miocárdica crônica em pacientes com insuficiência cardíaca⁶⁵; outros mecanismos especulados seriam o *turnover* normal de miócitos, a liberação celular de produtos da degradação proteolítica da troponina, o aumento da permeabilidade da parede celular dos miócitos e a formação e liberação de bolhas da parede celular com a presença destas proteínas⁶⁶.

Independente de quais sejam os mecanismos por trás da liberação persistente de troponinas na circulação, a literatura aponta uma forte associação entre níveis aumentados desta proteína e piores desfechos de longo prazo.

Os já mencionados estudos de Eggers com troponina I de gerações anteriores⁴³ e de Koenig e White com troponina T de alta sensibilidade já haviam demonstrado

a relação entre a elevação deste marcador e pior prognóstico em médio e longo prazo^{50,51}. Comparados aos participantes do nosso estudo, esses autores seguiram pacientes com idade e taxa de filtração glomerular estimada semelhantes, mas com menor prevalência de fatores de risco cardiovascular clássicos, como hipertensão, diabetes e dislipidemia.

Fora do âmbito da SCA, diversos outros estudos também encontraram uma associação entre níveis elevados de troponina cardíaca e risco de morte em médio e longo prazos. Em pacientes com doença coronariana estável, maior risco para morte cardiovascular e incidência de insuficiência cardíaca foi encontrada com níveis elevados nos ensaios de alta sensibilidade, tanto de troponina T^{67,68} como troponina I^{69,70}. Níveis elevados de troponina T também estiveram associados de forma independente a maior mortalidade em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca estável^{71,72} e em pacientes com estenose aórtica⁷³. Em doenças não cardíacas, como no acidente vascular cerebral agudo, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica avançada, níveis elevados de troponina T também se relacionaram com maior mortalidade⁷⁴⁻⁷⁶. Mesmo na população geral, de Lemos *et al.* encontraram uma associação entre níveis elevados de troponina T e menor sobrevida no Dallas Heart Study, uma coorte populacional de 3546 participantes⁷⁷. Estes resultados sugerem que níveis elevados de troponina cardíaca circulante são marcadores prognósticos gerais, associados a mortalidade em diferentes populações independente de idade e comorbidades.

6.2 Forças

Alguns aspectos do nosso estudo devem ser salientados. Como o HU-USP é um hospital secundário de base comunitária, o tipo de tratamento médico fornecido neste serviço e a população atendida são semelhantes em grande medida à maior parte dos serviços médicos que acolhem pacientes com SCA no Brasil. Assim, nossos achados tendem a ser válidos para grande parte dos pacientes que procuram atendimento nesta situação.

O desenho prospectivo do estudo ERICO e o tamanho de nossa amostra tornam este um dos maiores estudos com biomarcadores prognósticos na SCA em nosso país.

Além disso, como houve procura sistemática em registros de óbito municipal e estadual sempre que o contato com um participante foi perdido durante o seguimento, a análise dos desfechos envolvendo mortalidade sofreu pouca influência de viéses.

6.3 Limitações

Este estudo tem algumas limitações. Apenas 48,4% dos 1085 pacientes originais elegíveis no estudo ERICO tiveram níveis de troponina medidos entre 25 e 90 dias após o evento de SCA; isto levou a uma redução considerável no poder do estudo em detectar diferenças clínicas entre os grupos. Os participantes do subgrupo que teve amostras colhidas na fase subaguda eram mais jovens, com menor prevalência de insuficiência renal e disfunção ventricular que o restante da coorte; apesar destas diferenças, nossos resultados ainda assim demonstraram menor

sobrevida nos participantes situados no tercil mais alto de troponina, quando comparados àqueles no primeiro tercil.

O kit utilizado para a coleta de troponina na admissão dos pacientes não foi padronizado, ficando a cargo da equipe médica assistente do paciente no setor de Pronto Atendimento. A falta de padronização prejudicou a comparação da tendência evolutiva nos níveis de troponina entre os grupos ao longo do tempo.

Na análise de Cox multivariada, houve perda significativa de pacientes cujos dados analisados não estavam disponíveis, principalmente em relação aos exames laboratoriais e dados de ecocardiografia. Esta redução de poder estatístico pode explicar em parte a ampliação dos intervalos de confiança no modelo 2 de ajuste multivariado.

7. Conclusões

Os resultados deste estudo sugerem que o uso da troponina I de alta sensibilidade pode ter papel significativo na determinação de prognóstico na fase subaguda da SCA. Especificamente, foi possível demonstrar que: (1) a maior parte dos pacientes com SCA evolui com normalização dos níveis de troponina I de alta sensibilidade no período de 25 a 90 dias após o evento; (2) a elevação persistente dos níveis de troponina é um forte preditor de mortalidade por todas as causas em médio prazo, independente de comorbidades, taxa de filtração glomerular estimada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Não foi possível comprovar sua relação com mortalidade cardiovascular ou por IAM em um seguimento de até 5 anos neste estudo; e (3) a elevação dos níveis de troponina relaciona-se com aumento de mortalidade por todas as causas mesmo quando a análise fica restrita aos pacientes com valores abaixo do 99º percentil do método.

Estes achados têm o potencial de otimizar a estratificação de risco em sobreviventes da SCA em ambiente ambulatorial. Estratégias terapêuticas futuras utilizando a troponina I como alvo devem ser avaliadas em ensaios clínicos antes que esta prática possa ser recomendada.

8. Anexos

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROJETO INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto ERICO (Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana) é uma pesquisa sobre a doença coronariana que acomete a população adulta, como o infarto (ataque do coração). É um estudo que será realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de infarto que chegarem ao hospital para avaliação das condições de saúde nos pacientes com essa coronariana.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do estudo que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos dois anos, com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP ao final do primeiro mês depois do infarto, dos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista logo após a chegada ao hospital. Enquanto o Sr(a) estiver internado será coletado sangue para realização de exames. Junto com a realização desses exames serão colhidos mais 30 ml de sangue, 10 ml de saliva, 10 ml de urina que ficarão guardados para exames a serem realizados no futuro, incluindo extração de DNA e RNA, em ocasiões distintas (durante internação e pós 30 dias do infarto). O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária. Todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Todos os resultados dos exames realizados serão entregues ao Sr(a).

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar o Professor Paulo Andrade Lotufo, Professora Isabela Benseñor ou Dra Alessandra Carvalho Goulart no Hospital Universitário – USP na Av. Lineu Prestes 2565, telefone (11) 3091-9271 coordenadores do projeto no CI-SP. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante: .....

Documento de Identidade: ..... .

Data de nascimento: .....

Endereço: .....

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do estudo a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a: .....

Assinatura: _____

Anexo B – Ficha de avaliação médica do seguimento de 30
dias do Projeto ERICO

SEGUIMENTO - 30 DIAS - PROJETO ERICO

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____	
RG HU: _____	ID Erico: _____

2. EVENTO AGUDO

Data do evento: _____		Valor	TIMI: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7
Quadro: ☐ Quadro não anginoso ☐ AI ☐ IAM sem Supra ST ☐ IAM com Supra ST	AI ☐ Risco baixo ☐ Risco intermediário ☐ Risco alto	Maior Troponina _____	
		Maior CKMB _____	
		_____	
ECG: _____			

3. MEDICAMENTO EVENTO AGUDO PS-HU

MEDICAÇÕES		
☐ AAS	☐ DIURETICO	☐ NITRATO
☐ CLOPIDOGREL	☐ ALDACTONE	☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL
☐ BETA-BLOQUEADOR	☐ WARFARINA	☐ INSULINA
☐ BLOQUEADOR CALCIO	☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE	☐ BLOQ BOMBA
☐ I-ECA	☐ FIBRATO	☐ BLOQ H2
☐ BRA	☐ EPARINA	☐ TIROFIBAN

Trombólise ☐ Sim ☐ Não	Quanto tempo (DELTA_T) _____
Crterios de reperfusão: ☐ Sim ☐ Não	☐ Melhora da dor
Intercorrências: ☐ Sim ☐ Não	☐ Redução do supra
ATC Resgate: ☐ Sim ☐ Não	☐ Arritmia de reperfusão
	Se sim em intercorrências _____

4. ESTRATIFICAÇÃO EVENTO AGUDO

Estratificação invasiva? ☐ Sim ☐ Não	ATC? ☐ Sim ☐ Não	Qual ATC? ☐ Balão ☐ Stent	TIMI: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Data estratificação invasiva: _____		Qual artéria? _____	

Estratificação com teste ergométrico? ☐ Sim ☐ Não	Data: _____	
Tempo: _____	Infra ST ☐ Sim ☐ Não	Amplitude: _____
MET: _____	Score DUKE: _____	Frequência cardíaca: ☐ Teste máximo ☐ Teste submáximo ☐ Teste ineficaz
Sintomas, descrever: _____		

Estratificação com cintilografia ☐ Sim ☐ Não	Cintilografia ☐ Exercício físico ☐ Dobutamina ☐ Dipiridamol ☐ Adenosina	Grau: ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave
Data: _____		
Hipocaptação persistente? ☐ Sim ☐ Não	Se SIM, qual parede: _____	
Hipocaptação transitória? ☐ Sim ☐ Não	Se SIM, qual parede: _____	

Ecocardiograma Stress Dobutamina ☐ Sim ☐ Não	Data: _____
Hipocinesia. Parede/Grau: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave	Acinesia; Parede: _____ FEVE Nº: _____

Ecocardiograma - Evento Agudo PS-HU ☐ Sim ☐ Não	Data: _____

ECO ☐ DDVE ☐ FEVE ☐ AE ☐ PP ☐ DSVE ☐ SS ☐ OUTRAS ALTERAÇÕES, ESPECIFIQUE: _____

5. MEDICAÇÕES ALTA:

☐ AAS	☐ WARFARINA	☐ DIURÉTICO
☐ CLOPIDOGREL	☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE	☐ ALDACTONE
☐ BETA-BLOQUEADOR	☐ FIBRATO	☐ INSULINA
☐ BLOQUEADOR CALCIO	☐ NITRATO	☐ BLOQ BOMBA
☐ I-ECA	☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL	☐ BLOQ H2
☐ BRA		
☐ OUTRA, QUAL? _____		

6. SEGUIMENTO DE 30 DIAS

Óbito ☐ Sim ☐ Não	_____	Causa do óbito: _____
Novo CAT? ☐ Sim ☐ Não	Data: _____	Novo CAT Descrever: _____
Procurou PS por DPC: ☐ Sim ☐ Não	Data: _____	Descrever: _____
Sangramentos? ☐ Sim ☐ Não	_____	Descrever: _____
Novo episódio de SCA ☐ Sim ☐ Não	Data: _____	Descrever: _____
RM? ☐ Sim ☐ Não	_____	Descrever: _____
AVC? ☐ Sim ☐ Não	_____	Descrever: _____
Recorrência de dor? ☐ Sim ☐ Não	Descrever: _____	

7. MEDICAMENTO EM USO

☐ AAS	☐ WARFARINA	☐ DIURETICO
☐ CLOPIDOGREL	☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE	☐ ALDACTONE
☐ BETA-BLOQUEADOR	☐ FIBRATO	☐ INSULINA
☐ BLOQUEADOR CALCIO	☐ NITRATO	☐ BLOQ BOMBA
☐ I-ECA	☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL	☐ BLOQ H2
☐ BRA		

Consumia café? ☐ Sim, com cafeína ☐ Sim, sem cafeína ☐ Não ☐ DI	Quantidade que consumia por vez (xícaras)? _____
Frequência com que consumia café: ☐ Mais de 3 vezes ao dia. ☐ 2 a 3 vezes ao dia ☐ 1 vez ao dia ☐ 5 a 6 vezes semana ☐ 2 a 4 vezes semana ☐ 1 vez na semana ☐ 1 a 3 vezes ao mês ☐ Nunca / quase nunca	Qual o tipo de café que o senhor usualmente consumia? ☐ Passado em filtro ou coador ☐ Expresso ☐ Cafeteira italiana ☐ Solúvel (instantâneo) ☐ DI ☐ Outro, especifique: _____

Mudou hábitos pós ocorrência do infarto / angina ?

☐ Sim

☐ Não

☐ NS

☐ DI

Se SIM, qual passou a ser a quant. consumida por vez (xícaras)?

_____

Com que frequência que consome café?

☐ Mais de 3 vezes ao dia.

☐ 2 a 3 vezes ao dia

☐ 1 vez ao dia

☐ 5 a 6 vezes semana

☐ 2 a 4 vezes semana

☐ 1 vez na semana

☐ 1 a 3 vezes ao mês

☐ Nunca / quase nunca

8. EXAME FÍSICO DE 30 DIAS

Peso (KG): _____

Altura (cm): _____

CA (cm): _____

Pressão Arterial (mmHg)

FC: _____

PAS: _____ PAD: _____

9. EXAMES BIOQUÍMICOS (Coletados para consulta de 30 dias)

Ur: _____

Crea: _____

Clearance Crea: _____

Ácido úrico: _____

Glicemia: _____

Hb glicada: _____

Microalbuminúria: _____

HDL: _____

TG: _____

LDL: _____

CT: _____

9. Referências bibliográficas

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
3. World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010*. 2011:1-176.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
5. Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil. Óbitos por residência segundo Grupo CID-10, 2014. [on-line]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
6. Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil. Internações Hospitalares do SUS no Município de São Paulo a partir de 2008. [Online] Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>
7. Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Bensenor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2820-2823. doi:10.1016/j.ijcard.2012.07.006.
8. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
9. Authors/Task Force Members, Hamm CW, Bassand JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
10. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):01-75. doi:10.5935/abc.2014S001.
11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.

12. Gabriel SP, James C, Knuuti J, Knuuti J, Hasdai D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation", et al., 33 (20): 2569-2619 doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. *Eur Heart J*. 2013;33(20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
13. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281(8):707-713.
14. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555-562.
15. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):440-446. doi:10.1001/archinte.164.4.440.
16. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation*. 1996;94(8):1826-1833.
17. Holmes DR, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):412-419.
18. Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587-1593. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
19. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1389-1394.
20. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-499. doi:10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.
21. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):437-445.
22. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global

- Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108(3):275-281. doi:10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC.
23. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1264-1272.
  24. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008;94(1):40-43. doi:10.1136/hrt.2006.108985.
  25. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-1601.
  26. Cohen M, Blaber R, Demers C, et al. The Essence Trial: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin: Methods and Design. *J Thromb Thrombolysis*. 1997;4(2):271-274. doi:10.1023/A:1008803203290.
  27. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-842.
  28. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-2567.
  29. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
  30. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072-1078. doi:10.1093/eurheartj/ehm004.
  31. Thérroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(12):1195-1206.
  32. Newby LK, Bhapkar MV, White HD, et al. Predictors of 90-day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003;24(2):172-181.
  33. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):357-364.

doi:10.1016/j.jacc.2009.03.056.

34. Chapelle JP. Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(1):11-20. doi:10.1515/CCLM.1999.002.
35. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327(3):146-150. doi:10.1056/NEJM199207163270302.
36. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-1349. doi:10.1056/NEJM199610313351802.
37. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):916-924.
38. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1139-1147. doi:10.1056/NEJM200010193431602.
39. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, FRISC II(Fast Revascularization during Instability in CAD) Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):979-986.
40. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-969.
41. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. In: Vol 126. Lippincott Williams & Wilkins; 2012:2020-2035. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
42. Investigators FAFRDIICADFI. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354(9180):708-715.
43. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation.* 2007;116(17):1907-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708529.
44. Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays.

- Clin Chem.* 2012;58(1):54-61. doi:10.1373/clinchem.2011.165795.
45. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-867. doi:10.1056/NEJMoa0900428.
  46. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868-877. doi:10.1056/NEJMoa0903515.
  47. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation.* 2010;121(10):1227-1234. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893826.
  48. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J.* 2011;161(1):68-75. doi:10.1016/j.ahj.2010.09.018.
  49. Ang DSC, Kao MPC, Dow E, Lang C, Struthers A. The prognostic value of high sensitivity troponin T 7 weeks after an acute coronary syndrome. *Heart.* 2012;98(15):1160-1165. doi:10.1136/heartjnl-2012-301635.
  50. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H, Rothenbacher D. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chem.* 2012;58(8):1215-1224. doi:10.1373/clinchem.2012.183319.
  51. White HD, Tonkin A, Simes J, et al. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):345-354. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1643.
  52. Goulart A, Santos IS, Sitnik D, et al. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics.* 2013;68(3):431-434. doi:10.6061/clinics/2013(03)RC02.
  53. Prefeitura do Município de São Paulo. Dados Demográficos dos Distritos pertencentes às Subprefeituras. [online] Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/regionais/subprefeituras/dados_demograficos/index.php?p=12758
  54. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):53-64. doi:10.5935/abc.20150044.
  55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate

- Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
56. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
57. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
58. Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, et al. Questionário internacional de atividade física(IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev bras ativ fis saúde.* 2001;6(2):05-18.
59. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491.
60. Vashistha V, Lee M, Wu Y-L, Kaur S, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;223:401-409. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.175.
61. Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2009;158(2):193–201.e1–5. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.003.
62. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121(7):863-869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897249.
63. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-289.
64. Capasso JM, Malhotra A, Li P, Zhang X, Scheuer J, Anversa P. Chronic nonocclusive coronary artery constriction impairs ventricular function, myocardial structure, and cardiac contractile protein enzyme activity in rats. *Circ Res.* 1992;70(1):148-162.
65. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1131-1141. doi:10.1056/NEJM199704173361603.
66. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406-2408. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.029.
67. McQueen MJ, Kavsak PA, Xu L, Shestakovska O, Yusuf S. Predicting

- myocardial infarction and other serious cardiac outcomes using high-sensitivity cardiac troponin T in a high-risk stable population. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):5-9. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.003.
68. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2538-2547. doi:10.1056/NEJMoa0805299.
69. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1240-1249. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.026.
70. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem*. 2011;57(8):1146-1153. doi:10.1373/clinchem.2011.164574.
71. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-1249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076.
72. Grodin JL, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Prognostic Comparison of Different Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Stable Heart Failure. *Am J Med*. 2015;128(3):276-282. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.029.
73. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic Usefulness of Circulating High-Sensitivity Troponin T in Aortic Stenosis and Relation to Echocardiographic Indexes of Cardiac Function and Anatomy. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):88-91. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.346.
74. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Omland T, Rønning OM. Prognostic Value of High-sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(2):241-248. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.005.
75. Høiseth AD, Neukamm A, Hagve T-A, Omland T, Brekke PH, Søyseth V. The clinical value of serial measurement of high-sensitivity cardiac troponin T in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Open Heart*. 2014;1(1):e000001-e000001. doi:10.1136/openhrt-2013-000001.
76. Bloch SH, Semple D, Sidhu K, Stewart R. Prognostic value and long-term variation of high sensitivity troponin T in clinically stable haemodialysis patients. *The New Zealand Medical Journal*. 2014;127:97-109.
77. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503-2512. doi:10.1001/jama.2010.1768.