

NILSON TAVARES POPPI

**Estudo prospectivo em angina refratária:
evolução clínica e o papel da
troponina ultrasensível**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Alexandre da Costa Pereira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Poppi, Nilson Tavares

Estudo prospectivo em angina refratária : evolução clínica e o papel da troponina ultrassensível / Nilson Tavares Poppi. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Alexandre da Costa Pereira.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Angina estável 3.Marcadores biológicos 4.Troponina T 5.Avaliação de resultados da assistência ao paciente 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-231/15

Dedicatória

À minha mãe **Thaís**, exemplo de coragem e dedicação à família, pelo
incentivo constante ao estudo.

Ao meu pai **Oswaldo**, a saudade aumenta dia após dia, mas seus
ensinamentos continuam sempre vivos na memória.

À minha esposa **Larissa**, grande companheira dos momentos mais
difíceis desta jornada, por todo amor, paciência e compreensão.

À minha filha **Luísa**, por preencher meus dias com alegria.

Ao meu irmão **Oswaldo**, por ser o amigo de todas as horas.

Agradecimentos

Ao meu orientador **Dr. Alexandre da Costa Pereira**, exemplo que é possível ser um grande pesquisador, sem abrir mão de ser um grande médico, e sempre com muita humildade.

Ao **Dr. Luís Henrique Gowdak**, todo meu respeito e admiração. Obrigado pela oportunidade, receptividade, e auxílio sem o qual este trabalho não seria possível.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antônio Machado César** e ao **Dr. Caio de Brito Vianna**, membros da banca de qualificação, pelas valiosas sugestões que aprimoraram esta tese.

Aos amigos **Luciana Dourado, Eduardo Adam, Thiago Nunes** e todos os outros colegas que fizeram parte do grupo de angina refratária.

Ao **Prof. Dr. José Eduardo Krieger** e toda equipe do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular.

Aos amigos **Carlos Rassi e Simone Costa**, pelo auxílio com as imagens de ressonância magnética cardiovascular.

Ao **Laboratório Fleury** e à **Gabriela Venturini**, pela realização das dosagens de troponina ultrasensível.

Aos demais amigos da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica: **Antônio Mansur, Bruno Mito, João Fernando Ferreira, Júlio Takada, Miguel Moretti, Paulo Leite, Reynaldo Amato, e Viviane Zerbinati**

Aos **pacientes** que participaram deste estudo, pela disposição em ajudar o próximo através da ciência.

Agradeço à **Deus** pela saúde e inspiração para conduzir e finalizar esta tese.

Epígrafe

*“Quem não sabe o que procura,
não sabe interpretar o que encontra.”*

- Claude Bernard

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	xxi
Lista de símbolos	xxiii
Lista de tabelas.....	xxiv
Lista de figuras.....	xxv
Resumo	xxvii
Summary.....	xxxi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença arterial coronária crônica e angina estável	3
1.2 Angina refratária	4
1.3 Detecção de troponinas cardíacas através de ensaios ultrasensíveis.....	7
1.4 O papel da troponina ultrasensível no prognóstico da DAC estável.....	11
2 OBJETIVOS	15
3 MÉTODOS	19
3.1 Desenho do estudo	21
3.2 Seleção de pacientes	21
3.3 Critérios de inclusão	22
3.4 Critérios de não inclusão.....	23
3.5 Seguimento clínico e desfechos	24
3.6 O protocolo de otimização terapêutica para angina refratária	27
3.7 Dosagem de troponina cardíaca T ultrasensível.....	31
3.8 Análise estatística	32
4. RESULTADOS	35
4.1 Características clínicas e laboratoriais iniciais	37
4.2 Distribuição e determinantes da TnTc-us	44
4.3 Resposta ao tratamento clínico	46

4.4	Preditores de óbito e infarto do miocárdio em pacientes com angina refratária	50
5	DISCUSSÃO	55
5.1	Resposta ao tratamento clínico	57
5.2	Troponina ultrasensível como biomarcador preditor de isquemia miocárdica	61
5.3	Os determinantes dos níveis de TnTc-us em pacientes com angina refratária	64
5.4	Mortalidade e a incidência de infarto do miocárdio não fatal	64
5.5	O valor prognóstico da TnTc-us na angina refratária.....	65
5.6	Limitações do estudo.....	67
5.7	Considerações finais.....	68
6	CONCLUSÕES	69
7	REFERÊNCIAS	73

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	ácido acetil-salicílico
ATC	angioplastia transluminal coronária
BCC	bloqueadores de canais de cálcio
BE OPTIMIST	<i>Brazilian Experience for OPTions In Myocardial Ischemic Syndrome Therapy</i>
BRA	bloqueador de receptor da angiotensina II
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CV	coeficiente de variação
DAC	doença arterial coronária
DP	desvio-padrão
ECA	enzima conversora de angiotensina
FC	frequência cardíaca
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HMG-CoA	hidroximetilglutaril-coenzima A
HR	<i>hazard ratio</i>
Hs-cTnT	<i>high-sensitivity cardiac troponin T</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
IM	infarto do miocárdio
IMC	índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
Ln	logarítimo natural
MI	<i>myocardial infarction</i>
NEPAR	Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária
NT-proBNP	N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>odds ratio</i>
OTC	oclusões totais crônicas
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C reativa
RFG	ritmo de filtração glomerular
RM	revascularização miocárdica
SPSS	<i>Software Statistical Package for the Social Science</i>
SYNTAX	<i>Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery</i>
TnI	troponina I
TnIc	troponina I cardíaca
TnIc-us	troponina I cardíaca ultrasensível
TnT	troponina T
TnTc	troponina T cardíaca
TnTc-us	troponina T cardíaca ultrasensível
V0	visita inicial
V1	visita após 1 mês
V2	visita após 2 meses
V3	visita após 3 meses
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
°C	graus Celsius
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg/dL	miligrama por decilitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
n	número
ng/dL	nanograma por decilitro
P	P valor
χ^2	qui-quadrado
=	igual a
\geq	maior ou igual
\pm	mais ou menos
<	menor
\leq	menor ou igual
%	porcentagem

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas iniciais dos pacientes	38
Tabela 2 -	Medicações utilizadas durante o protocolo de tratamento intensivo	41
Tabela 3 -	Exames laboratoriais antes e após o protocolo de tratamento intensivo ...	42
Tabela 4 -	Parâmetros hemodinâmicos e biométricos durante o tratamento	42
Tabela 5 -	Variáveis preditoras de isquemia miocárdica.....	43
Tabela 6 -	Preditores independentes de níveis mais elevados de TnTc-us.....	44
Tabela 7 -	Variáveis associadas a níveis de TnTc-us acima do percentil 99.....	45
Tabela 8 -	Resposta clínica ao tratamento	47
Tabela 9 -	Variáveis preditoras de melhora da classe funcional de angina	49
Tabela 10 -	Preditores de óbito e infarto do miocárdio em pacientes com angina refratária.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de avaliação e seguimento clínico do estudo	26
Figura 2 - Número de drogas antianginosas utilizadas em V0 e V3	40
Figura 3 - Classe funcional de angina em V0 e V3	46
Figura 4 - Troponina T ultrasensível antes e após otimização terapêutica	48
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier: sobrevida livre de óbito e infarto do miocárdio	51
Figura 6 - Sobrevida livre de óbito e infarto agudo do miocárdio não fatal de acordo com o valor de corte para o percentil 99 da troponina T ultrasensível.....	52

Resumo

Poppi NT. *Estudo prospectivo em angina refratária: evolução clínica e o papel da troponina ultrasensível* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Aproximadamente 10% dos pacientes com doença arterial coronária (DAC) apresentam angina refratária, condição crônica causada por insuficiência coronariana, que não pode ser controlada pela combinação de tratamento medicamentoso, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Os preditores de eventos cardiovasculares neste grupo crescente de pacientes são escassos. Os ensaios para a troponina T cardíaca ultrasensível (TnTc-us) são valiosos biomarcadores que podem ser utilizados para determinar o prognóstico de pacientes com DAC estável, mas não há evidência que esta habilidade se mantenha em indivíduos com doença mais grave e extensa, como ocorre na angina refratária. Os objetivos deste estudo são: avaliar a eficácia de um protocolo de otimização terapêutica para pacientes encaminhados por angina refratária, os preditores de óbito e infarto do miocárdio (IM), assim como o papel da TnTc-us como ferramenta prognóstica neste cenário. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo e observacional que incluiu 117 pacientes (83 homens, $62,7 \pm 9,4$ anos), por amostragem consecutiva, de Outubro de 2008 a Setembro de 2013. Os critérios de inclusão foram: angina pectoris estável classificada pela Canadian Cardiovascular Society (CCS) de II a IV, evidência de isquemia miocárdica documentada por um teste não invasivo e DAC obstrutiva considerada desfavorável para RM após a avaliação de uma coronariografia recente por um “Heart Team”. O tratamento medicamentoso foi titulado de acordo com a tolerância dos pacientes durante um período de três meses e a seguir, o seguimento ambulatorial foi semestral. As dosagens de TnTc-us foram obtidas na consulta inicial e após três meses. O desfecho primário foi a incidência combinada de óbito por todas as causas e IM não fatal. **RESULTADOS:** Houve significativa prevalência de DAC triarterial (75,2%), angina CCS III ou IV (60,7%) e antecedentes de procedimentos de RM prévia (91,5%). A maioria dos pacientes apresentou função ventricular preservada (61,5%). Valores de TnTc-us acima do limite de detecção (3 ng/L) foram encontrados em 79,5% dos pacientes e 27,4% apresentaram concentrações acima do percentil 99 para indivíduos saudáveis (14 ng/L). Os preditores independentes de valores mais elevados de TnTc-us foram: disfunção ventricular esquerda, não usar bloqueadores de canais de cálcio, pressão arterial sistólica elevada, e ritmo de filtração glomerular reduzido. A melhora de ao menos uma classe funcional CCS foi alcançada em 50% dos pacientes ($P < 0,001$) e 25,9% se apresentaram sem angina ou com angina CCS I após três meses de tratamento. Houve redução significativa nos episódios de angina ($P < 0,001$) e no consumo de nitrato sublingual ($P = 0,029$). Não houve redução dos níveis de TnTc-us após 3 meses de otimização terapêutica. Durante um seguimento mediano de 28 meses (intervalo interquartil de 18 a 47,5 meses), a taxa de eventos combinados foi estimada em 13,4% (5,8% para óbito) pelo método de Kaplan-Meier. Preditores univariados para o desfecho composto foram os níveis de TnTc-us e disfunção ventricular esquerda. Após análise de regressão multivariada através do modelo de regressão de risco proporcional de Cox, apenas a TnTc-us foi independentemente associada com os eventos avaliados, tanto como variável contínua (HR por aumento em cada unidade do logaritmo natural: 2,83; IC 95% de 1,62 a 4,92; $P < 0,001$) quanto como variável categórica (HR para concentrações acima do percentil 99:

5,14; IC 95% de 2,05 a 12,91; $P < 0,001$). **CONCLUSÕES:** O protocolo de otimização terapêutica demonstrou ser bem tolerado e eficaz em reduzir os sintomas de angina em grande parte dos pacientes inicialmente considerados refratários. No entanto, esta melhora clínica não foi acompanhada por redução nas concentrações plasmáticas de troponina T ultrasensível, um biomarcador que nosso estudo revelou como o mais forte preditor de óbito e infarto do miocárdio não fatal nos pacientes com angina refratária. A incidência de eventos cardiovasculares neste estudo foi menor do que a relatada anteriormente e se aproximou da taxa observada entre os pacientes com doença arterial coronária complexa passível de revascularização miocárdica.

Descritores: Doença da Artéria Coronariana; Angina Estável; Marcadores Biológicos; Troponina T; Avaliação de Resultados da Assistência ao Paciente; Prognóstico.

Summary

Poppi NT. *A prospective study of patients with refractory angina: clinical outcome and the role of high-sensitivity troponin* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

BACKGROUND: Approximately 10% of patients with symptomatic coronary artery disease (CAD) suffer from refractory angina, a chronic condition caused by coronary insufficiency which cannot be controlled by a combination of medical therapy, angioplasty and coronary bypass surgery. The predictors of cardiovascular events in this growing group of patients are limited. High-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) assays are valuable biomarkers that may be used to determine the prognosis of patients with stable CAD, but there is no evidence that this ability would be retained in individuals with more severe and extensive disease, as is the case in refractory angina. The aims of this study are to evaluate the effectiveness of a maximally tolerated medical therapy, the predictors of death and nonfatal myocardial infarction (MI), as well as the role of hs-cTnT as a prognostic tool in this setting.

METHODS: We prospectively enrolled 117 consecutive patients (83 men, 62.7 ± 9.4 years) in this study between October 2008 and September 2013. All patients had angina as classified by the Canadian Cardiovascular Society (CCS) II to IV at their first visit, and evidence of myocardial ischemia via any stress test. A heart team ruled out myocardial revascularization feasibility after assessing recent coronary angiograms. Optimal medical therapy was up-titrated over three months. Patients were followed every 6 months via outpatient visits; plasma hs-cTnT levels were determined at baseline and after three months. The primary endpoint was the composite incidence of death and nonfatal MI.

RESULTS: There were high prevalence of three-vessel CAD (75.2%), angina CCS class III or IV (60.7%) and history of previous myocardial revascularization (91.5%); most of the patients had preserved left ventricular function (61.5%). Hs-cTnT values were either at or above the limit of detection (3 ng/L) in 79.5% of patients and we noted concentrations either at or greater than the 99th percentile of healthy individuals (14 ng/L) in 27.4% of patients. The independent predictors of higher concentrations of hs-cTnT were as follows: left ventricular dysfunction, no calcium channel blocker use at baseline, elevated systolic blood pressure and reduced glomerular filtration rate. The improvement of at least one CCS functional class occurred in 50% of patients ($P < 0.001$) and 25.9% were free from angina or were CCS I after three months of medical therapy. There was a significant reduction in the number of angina attacks ($P < 0.001$) and a reduction in short-acting nitrate consumption ($P = 0.029$). There was no reduction in hs-cTnT levels after the three-month medical therapy optimization. During a median follow-up period of 28.0 months (interquartile range, 18.0 to 47.5 months), an estimated 28.0-month cumulative event rate of 13.4% (5.8% for all-cause death) was determined via the Kaplan-Meier method. Univariate predictors of the composite endpoint were as follows: hs-cTnT levels and left ventricular dysfunction. Following a multivariate analysis via a Cox proportional-hazards regression model, only hs-cTnT was independently associated with the events in question, either as a continuous variable (HR per unit increase in the natural logarithm, 2.83; 95% CI, 1.62 to 4.92; $P < 0.001$) or as a categorical variable (HR for concentrations above the 99th percentile, 5.14; 95% CI, 2.05 to 12.91; $P < 0.001$).

CONCLUSIONS: In patients initially diagnosed with refractory angina, the optimal medical therapy protocol was well tolerated and effective in reducing the symptoms

of angina in most patients. However, such clinical improvement was not accompanied by a decrease in plasma concentrations of high-sensitivity troponin T, a biomarker that our study identified as the strongest predictor of death and nonfatal myocardial infarction in patients with refractory angina. The incidence of cardiovascular events in this study was lower than that previously reported, leading to outcomes approaching those of patients with complex coronary artery disease who are suitable for myocardial revascularization.

Descriptors: Coronary Artery Disease; Angina, Stable; Biological Markers; Troponin T; Patient Outcome Assessment; Prognosis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença arterial coronária crônica e angina estável

A doença isquêmica do coração continua sendo um dos principais problemas de saúde pública, afetando milhões de pessoas, com gastos anuais mensurados em dezenas de bilhões de dólares ¹. Apesar da redução da taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração, esta continua a ser a principal causa de óbito no mundo ². Angina estável crônica é a manifestação inicial de doença isquêmica do coração em aproximadamente metade dos pacientes ¹. No Brasil, cerca de 30% dos óbitos são de causa cardiovascular ³ e estima-se que cerca de 8% da população acima de 40 anos de idade apresente angina pectoris ⁴, o que corresponde a aproximadamente cinco milhões de indivíduos convivendo com este sintoma no país.

Angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de doença arterial coronária (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. Pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial também podem apresentar angina ³.

1.2 Angina refratária

Nas últimas décadas, houve substancial melhora no tratamento da doença isquêmica do coração, com consequente aumento da expectativa de vida. No entanto, alguns pacientes persistem com sintomas anginosos limitantes e comprometimento significativo da qualidade de vida a despeito de tratamento otimizado. Estima-se que aproximadamente 10% dos pacientes com doença arterial coronária estável sintomática apresentam esta condição, denominada angina refratária, com tendência de aumento progressivo desta prevalência, devido ao envelhecimento populacional e redução da taxa de mortalidade por DAC ^{1,5}.

Angina refratária é definida como uma condição crônica (duração superior a três meses) caracterizada pela presença de angina causada por insuficiência coronariana na presença de doença arterial coronária, que não pode ser controlada pela combinação de tratamento clínico medicamentoso, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica ⁵. A presença de isquemia miocárdica deve ser clinicamente estabelecida como sendo a causa dos sintomas de angina, embora a dor possa surgir ou persistir na ausência de isquemia documentada ⁶.

Anatomia coronariana desfavorável (DAC difusa e extensa, vasos com oclusões totais crônicas, enxertos venosos degenerados, leito coronariano distal de fino calibre) que inviabiliza terapêuticas convencionais de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) é condição essencial para que os pacientes sejam classificados com angina refratária ⁷. As opções terapêuticas neste grupo de pacientes são limitadas aos medicamentos antianginosos tradicionais e modificação dos fatores de risco cardiovasculares, o que motivou o interesse em estratégias alternativas de tratamento: terapia celular, terapia gênica, novos agentes

farmacológicos (ivabradina, trimetazidina), contrapulsção externa, neuroestimulação e revascularização transmiocárdica a laser⁶⁻¹³.

Desta forma, para o reconhecimento adequado dos pacientes com angina refratária e conseqüente proposta de tratamento alternativo (muitas vezes invasivo e de alta complexidade), além da análise cuidadosa dos determinantes da anatomia coronária, é essencial a correta caracterização dos sintomas de angina, os quais devem ser atribuíveis à isquemia miocárdica devidamente documentada.

Quanto à caracterização dos sintomas de angina, o grau de limitação funcional varia entre pacientes e no decorrer do tempo de evolução no mesmo paciente e rotineiramente é graduado conforme a classificação da Sociedade de Cardiologia Canadense (CCS)¹⁴:

Classe I - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.

Classe II - Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.

Classe III - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.

Classe IV - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto - os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

Esta classificação é amplamente utilizada no manejo clínico dos pacientes, sendo a mudança na classe funcional considerada parâmetro de resposta ao

tratamento ou de evolução da doença coronariana. Importantes decisões terapêuticas são norteadas muitas vezes por uma apresentação clínica com limitação funcional mais exuberante, como a indicação de angiografia coronariana para pacientes com angina CCS III ou IV, ou até mesmo angioplastia coronariana para os pacientes que não apresentarem melhora de classe funcional com tratamento clínico medicamentoso otimizado ³. No entanto, apesar de ser clinicamente útil, esta classificação é subjetiva, dependente do relato do paciente, podendo sofrer variabilidade diária decorrente de fatores não diretamente relacionados ao grau de acometimento da doença arterial coronariana, como por exemplo, ansiedade e tempo frio. Apresenta também variabilidade de interpretação entre observadores diferentes ¹⁵.

Após o reconhecimento de um paciente que preencha os critérios definidores de angina refratária (anatomia coronariana desfavorável para procedimentos intervencionistas de revascularização, e angina estável atribuível à isquemia miocárdica documentada, a despeito de tratamento farmacológico otimizado), as mudanças no quadro clínico, suas correspondentes alterações fisiológicas e prognósticas podem ser de difícil interpretação, já que não é infrequente a desproporção entre sintomas anginosos e isquemia miocárdica ¹⁶. Muitas vezes durante o manejo de pacientes com DAC não há uma clara relação entre a gravidade da dor anginosa e o grau de isquemia ⁶. Pode ser observado um amplo espectro de pacientes com angina refratária, desde aqueles com sintomas anginosos muito limitantes (CCS III e IV) e isquemia mínima ou ausente, até pacientes com carga isquêmica elevada e sintomas menos pronunciados (CCS II) ou que melhoram ao longo do tempo com o tratamento. Desta forma, um grande desafio clínico é

compreender a correlação entre sintomas de angina e isquemia miocárdica. Busca-se, portanto, ferramentas mais objetivas e reprodutíveis para análise de resposta ao tratamento da angina estável, passíveis de análise quantitativa, implicação prognóstica e de alta confiabilidade, que possam ser mais úteis no planejamento e ajuste terapêutico dos pacientes.

1.3 Detecção de troponinas cardíacas através de ensaios ultrasensíveis

As troponinas são proteínas que regulam a contração dos músculos estriados e possuem três subunidades (troponina C, troponina T e troponina I). A troponina C liga-se ao cálcio. A troponina T (TnT) liga-se à tropomiosina, permitindo a união das troponinas ao filamento fino de actina. A troponina I (TnI) liga-se à actina e diminui a afinidade da troponina C ao cálcio, inibindo assim a interação da actina com a miosina¹⁷.

As troponinas cardíacas T e I são parte do aparato contrátil dos cardiomiócitos e são expressas apenas no coração¹⁸. Como resultado da especificidade destas proteínas, elas têm sido utilizadas como os biomarcadores preferidos para detecção de dano miocárdico, estratificação de risco em síndrome coronariana aguda, e para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio¹⁹.

Existem vários ensaios comercialmente disponíveis para a dosagem de TnI cardíaca (TnIc). No entanto, estes ensaios não são padronizados e há diferenças substanciais entre os métodos. Em contraponto, existe apenas um fabricante para os ensaios da TnT cardíaca (TnTc). O ensaio de primeira geração para a TnTc utilizou TnTc bovina como material de referência e exibiu ligação não-específica à troponina

do músculo esquelético humano, mas este problema foi superado pelo aperfeiçoamento do anticorpo de detecção no ensaio de segunda geração e pela utilização de TnTc recombinante humana para padronização no ensaio de terceira geração ¹⁷. A partir da primeira geração, houve progressiva melhora na sensibilidade e desempenho analítico dos ensaios através de menores limites de detecção e maior precisão dos testes ^{20, 21}.

Três diferentes isoformas de TnT foram identificadas no músculo cardíaco, no músculo esquelético de contração rápida e no músculo esquelético de contração lenta. A TnTc difere da TnT do músculo esquelético por cerca de 120 a 125 resíduos de aminoácidos. Os ensaios de TnTc de quarta geração utilizam anticorpos monoclonais que reconhecem epítomos separados por cinco resíduos de aminoácidos na parte central da molécula: M7 (resíduos 125-131) e M11.7 (resíduos 136-147). Estes anticorpos selecionados correspondem às sequências cardioespecíficas que não possuem sequências homólogas à TnT fetal ¹⁹.

O ensaio da troponina T cardíaca ultrasensível (TnTc-us) resulta de uma modificação do ensaio de quarta geração para a TnTc. Este ensaio de quinta geração, utiliza porções de fragmentos de ligação a antígenos de dois anticorpos monoclonais de ratos, específicos para TnTc direcionados à epítomos na região central da TnTc humana. O anticorpo de captura (M7) é marcado com biotina e direcionado contra um epítomo nos resíduos aminoácidos 125-131 e é idêntico ao ensaio de quarta geração. O anticorpo de detecção é direcionado contra um epítomo nos resíduos aminoácidos 136-147. O anticorpo original (M11.7) foi redesenhado, com a região constante C1 do fragmento de ligação a antígeno substituída por uma região C1 de imunoglobulina G humana para produzir um anticorpo de detecção quimérico rato-

humano. A sensibilidade do ensaio foi elevada ao aumentar o volume da amostra de 15 para 50 μL , aumentando a concentração de rutênio do anticorpo de detecção, e diminuindo o sinal de fundo por otimização do tampão. O ensaio é calibrado contra a TnTc recombinante humana produzida por cultura celular de *Escherichia coli*²². A calibração do ensaio ultrasensível não é idêntica àquela do ensaio de quarta geração, portanto amostras idênticas podem ter resultados diferentes independente das influências de imprecisão¹⁹.

O termo ultrasensível reflete as características do ensaio da TnTc e não se refere à forma da troponina cardíaca que está sendo medida. Para que um ensaio seja definido como ultrasensível deve preencher dois critérios básicos: a imprecisão total do coeficiente de variação (CV) no valor do percentil 99 deve ser $\leq 10\%$, e as concentrações mensuráveis abaixo do percentil 99 devem ser alcançáveis com o ensaio em uma concentração acima do limite de detecção de pelo menos 50% (idealmente 95%) de indivíduos saudáveis¹⁹.

O grau de imprecisão do ensaio afeta a habilidade em definir o valor de corte do percentil 99. A dispersão de um resultado individual pode ser calculada como o valor médio mais ou menos o desvio-padrão ajustado para a probabilidade requerida. Para uma probabilidade de 95% o valor é 1,96. Baseado na imprecisão do ensaio é possível definir a variação que um valor poderá assumir utilizando a fórmula: valor encontrado $\pm 1,96$ multiplicado pelo CV. Um ensaio que tenha um limite de detecção abaixo do percentil 99, mas baixa precisão ($\text{CV} \geq 10\%$) terá uma ampla variação para o valor do percentil 99. Na prática, a imprecisão de um ensaio influencia tanto a habilidade em distinguir dois valores quanto a habilidade em detectar uma mudança significativa²³.

A maioria da TnT cardíaca é encontrada no aparato contrátil, predominantemente ligada aos filamentos de actina via tropomiosina nos sarcômeros, e é liberada através de degradação proteolítica^{19,24}. Cerca de 6% a 8% da TnTc e 3% a 8% da TnIc são encontradas livres (solúveis) no citoplasma dos cardiomiócitos²⁴. Tem sido sugerido que dano isquêmico reversível poderia liberar troponina cardíaca para a circulação sanguínea através do conteúdo livre do citoplasma ou através de outros mecanismos como apoptose, renovação celular normal dos cardiomiócitos, liberação celular de produtos de degradação proteolítica, aumento da permeabilidade da membrana celular, e formação e liberação de vesículas membranosas¹⁹. Todavia, o conhecimento a respeito das vias moleculares envolvidas na renovação da troponina e os mecanismos de depuração desta proteína ainda são muito limitados.

A meia-vida da TnTc na circulação é cerca de 120 minutos, com a janela prolongada devido a liberação contínua da TnTc do conteúdo miofibrilar quando o aparato contrátil dentro da célula sofre degradação durante necrose¹⁹. O tempo médio para a detecção de TnTc após o início de isquemia miocárdica através de ensaio ultrasensível é de 71,5 minutos versus 246,9 minutos com o ensaio de quarta geração²².

O desenvolvimento de ensaios ultrasensíveis para a troponina cardíaca T e troponina cardíaca I (TnIc-us) representou o mais recente avanço tecnológico em um campo que testemunhou contínua progressão direcionada a encontrar ferramentas mais precisas para detectar dano cardíaco. Os ensaios ultrasensíveis para TnTc, por exemplo, podem detectar concentrações 10 vezes menores do que os ensaios de quarta geração, aproximando os níveis de detecção às concentrações fisiológicas destes biomarcadores^{24, 25}. O uso de ensaios ultrasensíveis permitiu a detecção de

troponina cardíaca circulante em quase todos os indivíduos saudáveis²⁶, levantando a hipótese que baixas concentrações de troponina possam circular em condições normais no plasma humano. Há estimativas que as concentrações plasmáticas fisiológicas da troponina cardíaca sejam de 0,1 a 0,2 ng/L, e que estes níveis resultem de perda microscópica contínua de cardiomiócitos durante a vida normal ou de renovação dos cardiomiócitos²⁴. Os ensaios ultrasensíveis avaliam a mesma proteína que os ensaios convencionais, e há uma tendência de que ensaios ainda mais sensíveis sejam desenvolvidos²⁵.

1.4 O papel da troponina ultrasensível no prognóstico da DAC estável

A habilidade em detectar concentrações de troponinas circulantes muito baixas expandiu as potenciais aplicações de se testar a troponina em novas direções, incluindo o cenário ambulatorial. Os ensaios ultrasensíveis para a troponina surgiram como biomarcadores valiosos que podem ser utilizados para prever os principais eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronária crônica, assim como na população geral, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares, cardiopatia estrutural ou outros biomarcadores²⁷⁻³³.

Em pacientes com DAC estável suspeita, níveis crescentes de TnTc-us foram gradativamente correlacionados com a extensão de aterosclerose coronariana em 615 pacientes submetidos à angiotomografia, mesmo em pacientes que possuíam lesões não obstrutivas (<50% de estenose). Adicionalmente, os níveis de TnTc-us foram preditores independentes para a presença de aterosclerose coronariana³⁴. Os mecanismos responsáveis pela liberação de níveis muito baixos de TnTc em

pacientes com doença arterial coronariana estável poderiam incluir episódios isquêmicos transitórios silenciosos, tromboembolismo e oclusões de pequenos vasos, processos inflamatórios e apoptose miocárdica^{27, 34}.

Um estudo com 3679 pacientes com DAC estável e função ventricular esquerda preservada detectou níveis muito baixos de TnTc-us na grande maioria dos pacientes (97,7%). Níveis muito abaixo do limite de detecção de ensaios prévios e abaixo do percentil 99 de indivíduos aparentemente saudáveis foram fortemente associados com a incidência de morte cardiovascular e insuficiência cardíaca, mas não infarto agudo do miocárdio, durante um seguimento mediano de 5,2 anos²⁷.

Em 1057 pacientes com angina estável ou instável e níveis de TnTc indetectáveis por ensaios convencionais, os níveis circulantes de TnTc medidos por ensaio ultrasensível foram potentes preditores de morte em 4 anos de seguimento, mas também não foram capazes de prever a ocorrência de infarto do miocárdio²⁴.

Achados semelhantes foram encontrados em um estudo com 1050 pacientes, incluídos algumas semanas após uma síndrome coronariana aguda ou cirurgia de revascularização miocárdica: durante um seguimento mediano de 8,1 anos, níveis discretamente elevados de TnTc-us foram independentemente associados a eventos cardiovasculares combinados (morte, infarto não-fatal e acidente vascular cerebral não-fatal)²⁸. Níveis aumentados de TnT-us foram associados à idade mais avançada, sexo masculino, índice de massa corporal, hipertensão, diabetes, doença coronária mais avançada, insuficiência cardíaca, fração de ejeção reduzida, fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), insuficiência renal e proteína C reativa (PCR)^{24, 28}. Quando os níveis de TnTc-us foram comparados diretamente com NT-

proBNP e PCR, a TnTc-us obteve desempenho prognóstico ao menos tão valioso quanto o NT-proBNP e nitidamente melhor que a PCR ²⁵.

Em um estudo que incluiu 984 pacientes com DAC estável e seguimento mediano de 8,2 anos foi confirmada a associação dos níveis de TnTc-us com múltiplas alterações da estrutura e função cardíaca (isquemia estresse induzida, fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, disfunção diastólica, disfunção atrial, aumento da massa ventricular esquerda). Todavia, as concentrações plasmáticas de TnTc-us permaneceram independentemente capazes de prever eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio) após ajuste para fatores de risco cardiovasculares, variáveis ecocardiográficas e outros biomarcadores cardíacos ²⁹.

A despeito de todas as evidências a respeito da capacidade de estratificação deste biomarcador, não existe evidência que numa população de indivíduos mais afetados por DAC, como nos pacientes com angina refratária, esta capacidade se mantenha. Dados a respeito da história natural dos pacientes com angina refratária e os determinantes prognósticos neste grupo são escassos ⁷. Em decorrência do crescente desafio clínico que a angina refratária representa, a proposta deste estudo foi observar uma coorte prospectiva de pacientes com angina refratária e avaliar a resposta ao tratamento clínico máximo, os preditores de óbito e infarto do miocárdio, assim como o papel da troponina ultrasensível como ferramenta prognóstica neste cenário.

2 Objetivos

2. OBJETIVOS

- 2.1** Avaliar a eficácia de um protocolo de otimização terapêutica para pacientes encaminhados por angina refratária, através da análise evolutiva de sintomas, diário de angina e dos níveis plasmáticos de troponina ultrasensível;
- 2.2** Avaliar a incidência de morte e infarto agudo do miocárdio em pacientes com angina refratária, as variáveis clínicas preditoras destes eventos e o papel prognóstico da troponina ultrasensível.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Realizamos um estudo prospectivo e observacional com uma coorte de pacientes encaminhados para o ambulatório especializado no tratamento de angina refratária da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), por amostragem consecutiva, de Outubro de 2008 a Setembro de 2013.

3.2 Seleção de pacientes

A população considerada para inclusão em protocolo assistencial denominado BE OPTIMIST (Brazilian Experience for OPTions In Myocardial Ischemic Syndrome Therapy), conduzido pela equipe médica do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária (NEPAR), foi composta por pacientes encaminhados por outras unidades assistenciais do InCor-HCFMUSP, com sintomas persistentes de angina pectoris a despeito de tratamento clínico medicamentoso padrão, não candidatos à revascularização miocárdica convencional (percutânea ou cirúrgica) por anatomia coronariana desfavorável (de acordo com a opinião do médico que encaminhou o paciente). Em avaliação clínica inicial (pré-consulta) realizada pela equipe médica especializada, após revisão detalhada da história clínica e angiografia coronariana, o paciente poderia ser incluído no protocolo assistencial de otimização

terapêutica para angina refratária de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

O projeto de estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HCFMUSP, sob número SDC 3545/10/134, e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 0137/11.

Todos os pacientes foram informados sobre as etapas e procedimentos previstos no estudo, concordaram de livre arbítrio em participar, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os procedimentos foram realizados de acordo com os postulados da declaração de Helsinque.

3.3 Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo foram os seguintes:

- a) Doença arterial coronária aterosclerótica obstrutiva (estenose coronária epicárdica $\geq 70\%$ ou estenose de tronco de coronária esquerda $\geq 50\%$) documentada por cinecoronariografia recente, considerada desfavorável para revascularização miocárdica.
- b) Angina pectoris estável CCS \geq II clinicamente atribuível à insuficiência coronariana, não controlada por tratamento medicamentoso padrão (mais de duas drogas antianginosas, ou intolerância/contraindicação às medicações).
- c) Isquemia miocárdica documentada por método não invasivo: ressonância magnética cardiovascular com estudo de perfusão e estresse farmacológico,

cintilografia de perfusão miocárdica com estresse físico ou farmacológico, ecocardiografia com estresse ou ergometria.

- d) Estar regularmente matriculado em ambulatório assistencial do InCor-HCFMUSP.
- e) Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Critérios de não inclusão

Os pacientes com as condições a seguir não foram incluídos no estudo:

- a) Sintoma de angina não claramente atribuível à insuficiência coronariana ou dor torácica considerada não anginosa.
- b) Ausência de documentação de isquemia miocárdica estresse induzida por exame de imagem na presença de coronariopatia em vasos de fino calibre (diâmetro menor que 1,5 mm) apenas.
- c) Anatomia coronariana considerada passível de tratamento convencional de revascularização por angioplastia ou cirurgia.
- d) Doença concomitante grave, em estágio avançado, terminal ou com inquestionável encurtamento da expectativa de vida.
- e) Pacientes com contraindicação ou incapacidade para a realização dos exames previstos no estudo.
- f) Impossibilidade de obtenção de amostras de sangue para dosagem de troponina ultrasensível.
- g) História de síndrome coronariana aguda nos últimos três meses.

3.5 Seguimento clínico e desfechos

O tratamento clínico medicamentoso foi titulado de acordo com as doses máximas toleradas pelos pacientes através de quatro consultas mensais consecutivas no ambulatório especializado em angina refratária denominadas visitas V0, V1, V2 e V3, respectivamente. Após os três meses de otimização terapêutica, os pacientes foram mantidos em seguimento ambulatorial semestral no ambulatório de coronariopatias crônicas do InCor-HCFMUSP, com tratamento medicamentoso e possivelmente alternativo para controle da angina, como a revascularização transmiocárdica a laser e a revascularização miocárdica incompleta com protocolo de terapia celular, se proposto pela equipe médica, de acordo com a resposta clínica obtida durante o tratamento intensivo.

Na consulta inicial, informações a respeito da história clínica de cada paciente, incluindo fatores de risco cardiovasculares, comorbidades, eventos cardiovasculares prévios, procedimentos coronários prévios, e as medicações de uso contínuo, foram coletadas e inseridas em um banco de dados prospectivo. As consultas seguintes também avaliaram os seguintes dados: classe funcional de angina (CCS), consumo semanal de nitrato sublingual e número semanal de episódios de angina através de diário preenchido pelo paciente, classe funcional de insuficiência cardíaca da New York Heart Association (NYHA) ³⁵, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), índice de massa corporal (IMC), resultados de exames laboratoriais e de imagem cardiovascular.

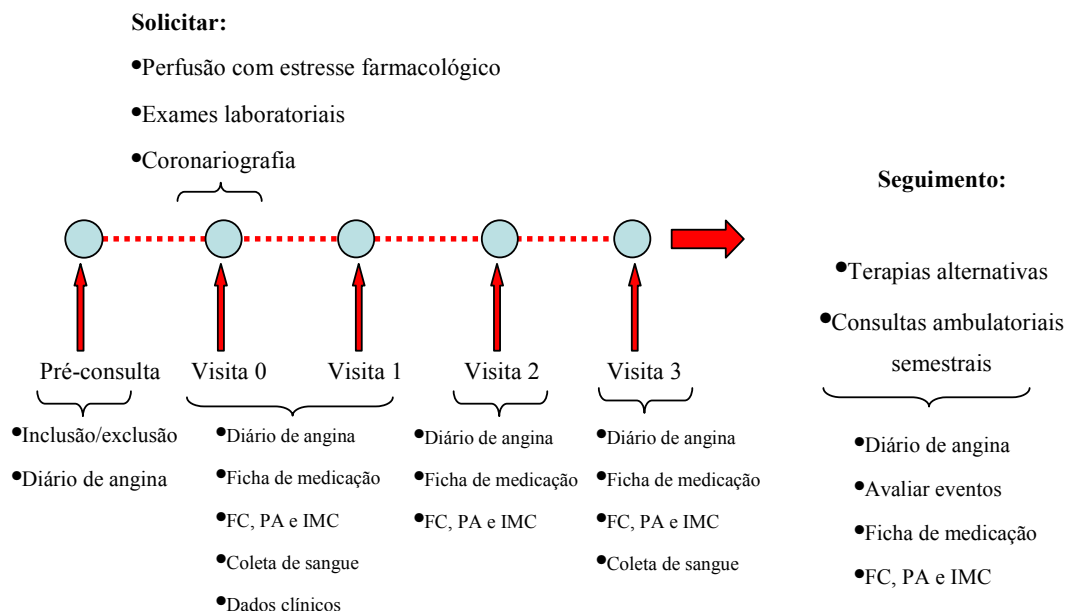
Coronariografias recentes de todos os pacientes foram revisadas por um “Heart Team” (equipe composta por cirurgião cardíaco, hemodinamicista e cardiologista clínico) para determinar se a revascularização miocárdica realmente

não era viável. A coronariografia poderia ser repetida se houvesse piora no quadro clínico, síndrome coronariana aguda, qualidade de imagem insatisfatória ou mais de um ano de realização do último exame. De acordo com o número de artérias coronárias epicárdicas com lesões obstrutivas (estenose $\geq 70\%$ em artéria coronária direita, ramo interventricular anterior e circunflexo), o padrão anatômico dos achados da cineangiocoronariografia classificou os pacientes com lesões uniarteriais, biarteriais e triarteriais.

Todos os pacientes foram submetidos à ressonância magnética cardiovascular ou à cintilografia de perfusão miocárdica durante os três primeiros meses subsequentes à inclusão no estudo, ambas com estresse farmacológico com vasodilatador, para a detecção de defeitos perfusionais reversíveis e análise da função ventricular esquerda.

De acordo com os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os pacientes foram agrupados em quatro categorias descritas a seguir: função ventricular esquerda preservada ($\geq 55\%$), disfunção leve (40% a 54%), disfunção moderada (30% a 39%) e disfunção grave ($<30\%$).

Fluxograma BE OPTIMIST



FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial.

Figura 1 – Fluxograma de avaliação e seguimento clínico do estudo

A coleta e armazenamento de material biológico (sangue) para análises futuras de troponina ultrasensível foram programadas para as consultas V0 e V3. A figura 1 ilustra o fluxograma de avaliação e seguimento clínico.

O desfecho primário foi a incidência composta de morte por todas as causas e infarto do miocárdio não-fatal. Informações a respeito do desfecho primário foram obtidas através de análises dos prontuários médicos ou contatos telefônicos até Setembro de 2014. Infarto do miocárdio foi considerado para o desfecho primário caso preenchesse os critérios da última definição universal ³⁶. Todos os eventos

foram adjudicados por cardiologistas treinados que desconheciam as informações a respeito dos pacientes.

3.6 O protocolo de otimização terapêutica para angina refratária

O protocolo de tratamento para pacientes encaminhados por angina refratária estabelecido pelo NEPAR utilizou as recomendações estabelecidas pelas últimas diretrizes brasileiras e internacionais de doença arterial coronariana crônica e angina estável^{1, 3, 37}, incluindo intervenções para melhora dos sintomas, intervenções para melhora da sobrevida, educação, tratamento de doenças associadas e redução dos fatores de risco cardiovasculares.

O tratamento farmacológico direcionado à redução dos sintomas utilizou várias classes de drogas antianginosas em doses máximas toleradas pelos pacientes, de forma gradualmente crescente e escalonada durante as quatro consultas mensais, tituladas de maneira a prevenir a ocorrência de tontura, hipotensão, bradicardia e outros sintomas adversos, e com o objetivo de alcançar metas previamente estabelecidas, como PA < 140x90 mmHg e FC ≤ 60 bpm.

As drogas antianginosas foram introduzidas em uma sequência previamente estabelecida. Os betabloqueadores foram as primeiras drogas a serem introduzidas ou otimizadas, salvo contraindicação. O atenolol foi o betabloqueador preferencialmente utilizado por sua meia-vida longa e seletividade β-1 adrenérgica. Nos pacientes com disfunção ventricular sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 40%) utilizamos preferencialmente carvedilol ou succinato de metoprolol devido benefício comprovado em redução de mortalidade^{38, 39}.

Os bloqueadores dos canais de cálcio foram iniciados como segunda classe de drogas a serem introduzidas: besilato de anlodipino (primeira escolha) ou diltiazem, no caso de contraindicação ao betabloqueador ou manutenção de FC \geq 60 bpm com dose máxima tolerada de betabloqueadores.

O mononitrato de isossorbida, um nitrato de duração prolongada, foi habitualmente a terceira droga antianginosa a ser introduzida e titulada. No caso de intolerância ao mononitrato de isossorbida, utilizamos o propatilnitrato sublingual. O uso contínuo de nitratos de ação prolongada induz tolerância e disfunção endotelial através de mecanismos que envolvem o estresse oxidativo, a ativação neuro-hormonal e a produção de substâncias vasoconstritoras ^{40, 41}. As implicações prognósticas destes achados foram pouco exploradas, mas uma metanálise indicou que o tratamento com nitratos de ação prolongada piorou o prognóstico de pacientes com doença coronária crônica ⁴². Desta forma, a última diretriz brasileira de doença coronária estável aprovou a utilização destas drogas apenas em pacientes com angina refratária, como agente de terceira linha, após o uso de outros antianginosos associados ³. O dinitrato de isossorbida 5 mg, um nitrato de curta duração para uso sublingual foi prescrito para todos os pacientes para utilização de demanda. O número de comprimidos utilizados semanalmente foi avaliado em todas as consultas através de diário preenchido pelo paciente.

A trimetazidina, um inibidor da oxidação de ácidos graxos, foi utilizada como quarta escolha, nos casos de persistência de sintomas anginosos a despeito de doses máximas toleradas das três classes de drogas antianginosas descritas ou intolerância a alguma delas.

Outro medicamento foi disponibilizado durante este estudo e passou a ser utilizado no protocolo a partir de Junho de 2012 nas situações indicadas. Trata-se da ivabradina, um inibidor específico da corrente I_f nas células do nó sinusal, que reduz a frequência cardíaca, prolonga a diástole e conseqüentemente melhora a relação entre oferta e consumo de oxigênio. A ivabradina não produz efeito na pressão arterial, na contratilidade miocárdica, ou no restante do sistema de condução. Adicionalmente, aumenta a capacidade de exercício e reduz o número de episódios anginosos em comparação com atenolol em pacientes com angina estável. O efeito adverso mais comum, relatado em 14,5% dos pacientes, são os fosfenos, descritos como um aumento transitório da luminosidade em uma área limitada do campo visual que tipicamente ocorre nos primeiros dois meses de tratamento^{43, 44}. Em pacientes com cardiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda sistólica, a ivabradina associada ao tratamento padrão não foi capaz de reduzir eventos cardiovasculares, quando comparada ao placebo, mas em um subgrupo pré-especificado de pacientes com $FC \geq 70$ bpm foi observada redução nas admissões hospitalares por infarto do miocárdio fatal e não-fatal e revascularização miocárdica⁴⁵. Em uma análise *post hoc* deste estudo, somente com pacientes que se apresentaram com angina limitante, foi feita a hipótese de que a ivabradina poderia reduzir eventos cardiovasculares, especialmente entre os pacientes com $FC \geq 70$ bpm⁴⁶.

A ivabradina passou a ser utilizada em nosso protocolo nos pacientes com persistência de sintomas anginosos, em ritmo sinusal e $FC \geq 70$ bpm, com contraindicação, intolerância ou uso de doses máximas toleradas de betabloqueadores, como recomendado em diretrizes de angina estável^{3, 37}. A

inclusão de pacientes em nosso estudo foi concluída antes da divulgação do estudo SIGNIFY, o qual não demonstrou redução de desfechos cardiovasculares com o uso de ivabradina em pacientes com DAC estável sem insuficiência cardíaca, além de ter associado o uso desta droga com um aumento na incidência do desfecho primário de morte cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal entre os pacientes que apresentavam o sintoma de angina ⁴⁷.

Intervenções para melhorar a sobrevida incluíram o tratamento farmacológico com antiplaquetários (aspirina ou clopidogrel se contra-indicação à aspirina), inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (ou estatinas), e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), exceto nos casos com contra-indicação ao uso destas drogas. Adicionalmente, outras estratégias foram instituídas ou recomendadas para melhorar a sobrevida: tratamento de doenças associadas, redução dos fatores de risco cardiovasculares e modificação do estilo de vida (controle da hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, controle da obesidade e orientação dietética, abandono do tabagismo, e vacinação anual para influenza) ¹. Foram estabelecidas metas para controle da dislipidemia (colesterol LDL < 70 mg/dL), hipertensão arterial (PA < 140x90 mmHg) e diabetes mellitus (hemoglobina glicada ≤ 7%), e para tal foi instituído tratamento farmacológico de acordo com o preconizado nas respectivas diretrizes ⁴⁸⁻⁵⁰.

O protocolo de tratamento clínico medicamentoso utilizou de forma combinada até cinco classes diferentes de drogas antianginosas em doses máximas toleradas e buscou metas terapêuticas bem definidas, através de seguimento clínico ambulatorial organizado em quatro consultas mensais consecutivas.

3.7 Dosagem de troponina cardíaca T ultrasensível

As amostras de sangue periférico foram coletadas no dia das consultas ambulatoriais V0 e V3 através de punção em veia antecubital. Após a coleta, as amostras de soro foram rapidamente centrifugadas e armazenadas em freezer a -80 °C até o descongelamento para realização das análises.

As concentrações séricas de troponina cardíaca foram determinadas através de um ensaio ultrasensível comercialmente disponível para troponina T (Elecsys Troponin T hs, Roche Diagnostics), com intervalo de medição analítica de 3 a 10.000 ng/L e um ensaio convencional para troponina I (Elecsys Troponin I STAT, Roche Diagnostics), com intervalo de medição analítica de 160 a 25.000 ng/L.

Para o ensaio ultrasensível, o limite de detecção foi de 3 ng/L e a concentração mais baixa com um coeficiente de variação (CV) $\leq 10\%$ (limite de quantificação) obtida com o ensaio Elecsys Troponin T hs foi de 13 ng/L. O valor do percentil 99 deste ensaio ultrasensível, 14 ng/L, foi determinado em um estudo com indivíduos saudáveis²².

Para o ensaio convencional da TnIc, o limite de detecção foi de 100 ng/L e o limite de quantificação 300 ng/L. O valor do percentil 99 do ensaio Elecsys Troponin I STAT foi de 160 ng/L em voluntários saudáveis. Todas as amostras foram enviadas ao Laboratório Fleury, na cidade de São Paulo, onde foram realizadas todas as dosagens de troponina através dos ensaios ultrasensível e convencional. Nenhuma organização ou empresa teve participação no desenho do estudo, interpretação dos dados, ou preparação do manuscrito desta tese.

3.8 Análise estatística

Todos os pacientes encaminhados para avaliação no NEPAR que preencheram os critérios de inclusão e não preencheram os critérios de não inclusão foram consecutivamente incluídos neste estudo e, portanto, não foi realizado cálculo de tamanho amostral.

Variáveis categóricas foram expressas como porcentagens e variáveis contínuas como médias e desvios-padrão (DP). A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os valores de troponina T ultrasensível apresentaram distribuição assimétrica e foram representados pela mediana e intervalo interquartil. As concentrações abaixo do limite de detecção receberam o valor de 2,99 ng/L para os cálculos estatísticos como descrito anteriormente^{30, 34}.

O teste do qui-quadrado (χ^2) de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas e o teste de McNemar foi utilizado para testar diferenças entre medidas repetidas de proporções binárias ao longo do tempo. As diferenças entre as medidas repetidas de uma mesma variável contínua ao longo do tempo foram avaliadas pelo teste t de Student pareado (distribuição normal) ou pelo teste de Wilcoxon (distribuição assimétrica).

As correlações entre variáveis contínuas foram calculadas pelo coeficiente de correlação de Pearson (distribuição normal) ou pelo coeficiente de correlação de Spearman (distribuição assimétrica).

Para avaliar a influência das variáveis clínicas e laboratoriais nos níveis basais de troponina T ultrasensível, utilizamos regressão linear univariada. As concentrações séricas de TnTc-us foram normalizadas através de transformação dos

valores pelo logaritmo natural (ln) antes de serem inseridas nos modelos de regressão. Variáveis com valor de $P \leq 0,10$ foram incluídas no modelo de regressão linear multivariada.

A análise das variáveis associadas à capacidade de prever melhora da classe funcional CCS com o tratamento, presença de isquemia e níveis acima do percentil 99 para a TnTc-us foi realizada pelo método de regressão logística univariada e multivariada, possibilitando o cálculo de razões de chance (“odds ratio”) e intervalos de confiança de 95%.

A sobrevida livre de eventos (óbito e infarto do miocárdio) foi obtida pelo método de Kaplan-Meier. Para identificação de variáveis associadas aos eventos foi realizada análise univariada através do teste de log-rank e em seguida, análise multivariada através do modelo de regressão de risco proporcional de Cox com uma seleção retrógrada das variáveis, possibilitando o cálculo dos valores de razão de risco (“hazard ratio”) e intervalos de confiança de 95%. Nestes modelos, a troponina ultrasensível foi analisada como variável contínua (normalizada através de transformação pelo logaritmo natural) e como variável categórica (acima ou abaixo do percentil 99 da população de referência).

Neste estudo consideramos um valor de $P < 0,05$ como estatisticamente significativo para todas as análises, e todos os testes foram bicaudais. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do pacote estatístico SPSS (Software Statistical Package for the Social Science) para Windows, versão 19.0.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e laboratoriais iniciais

Foram considerados para inclusão neste estudo 144 pacientes. Deste total, 27 foram excluídos pelos seguintes critérios: onze pacientes por dor torácica não atribuída à insuficiência coronariana (ausência de comprovação de isquemia miocárdica e coronariopatia em vasos de fino calibre apenas); em sete pacientes não foi possível obter amostra de sangue para dosagem de biomarcadores em nenhuma das três consultas ambulatoriais previstas, por dificuldade de acesso venoso periférico ou recusa do paciente; sete pacientes foram excluídos por ausência de angina ou angina classificada como CCS I na primeira consulta. Houve perda de seguimento de dois pacientes.

Incluímos o total de 117 pacientes neste estudo, sendo a média da idade dos pacientes $62,7 \pm 9,4$ anos, com predominância do sexo masculino (70,9%). A maioria dos pacientes apresentou função ventricular esquerda preservada (61,5%), com fração de ejeção de $52,4 \pm 13,2\%$. Houve significativa prevalência de antecedentes de DAC triarterial (75,2%), angina CCS III ou IV (60,7%), infarto do miocárdio prévio (69,2%), procedimentos prévios de revascularização miocárdica (91,5%), tanto por angioplastia (54,7%) ou cirurgia (81,2%) e comorbidades, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas iniciais dos pacientes

Característica	Valor
Idade, anos*	62,7 ± 9,4
Tempo de diagnóstico de DAC, anos*	12,9 ± 7,6
Sexo masculino – n (%)	83 (70,9)
História clínica – n (%)	
Hipertensão arterial	108 (92,3)
Diabetes mellitus	67 (57,3)
Dislipidemia	105 (89,7)
Tabagismo atual ou prévio	73 (62,9)
História familiar de DAC precoce	45 (40,5)
Doença arterial periférica	23 (19,8)
Valvopatia	10 (8,7)
Doença renal crônica	16 (13,7)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	4 (3,4)
Neoplasia maligna	5 (4,3)
Acidente vascular encefálico	12 (10,3)
Infarto agudo do miocárdio	81 (69,2)
Angioplastia coronária	64 (54,7)
Cirurgia de revascularização miocárdica	95 (81,2)
Padrão angiográfico	
Uniarterial	8 (7,1)
Biarterial	20 (17,7)
Triarterial	85 (75,2)
Classe funcional de angina	
CCS II	46 (39,3)
CCS III	38 (32,5)
CCS IV	33 (28,2)

continua

Tabela 1 - Características clínicas iniciais dos pacientes (conclusão)

Característica	Valor
Classe funcional de insuficiência cardíaca	
NYHA I	48 (41,4)
NYHA II	35 (30,2)
NYHA III	30 (25,9)
NYHA IV	3 (2,6)
Função ventricular esquerda	
Normal	72 (61,5)
Disfunção leve	26 (22,2)
Disfunção moderada	11 (9,4)
Disfunção grave	8 (6,8)

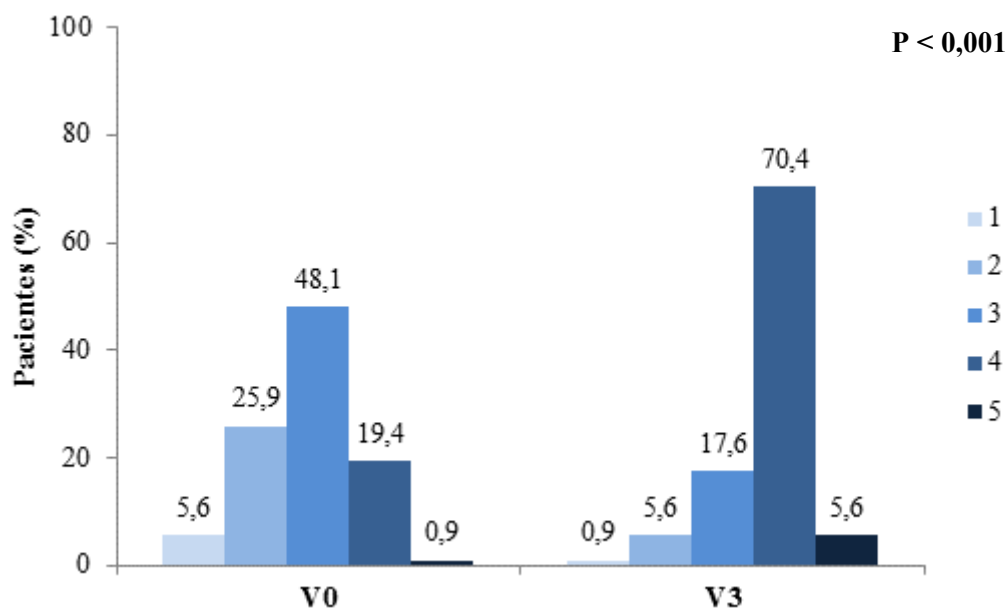
*Valores são médias \pm desvio padrão.

DAC: doença arterial coronária; CCS: Canadian Cardiovascular Society; NYHA: New York Heart Association.

Durante o seguimento de três meses, os pacientes passaram a utilizar um número significativamente maior de drogas antianginosas em comparação ao que utilizavam antes do protocolo de tratamento clínico intensivo. Na consulta inicial (V0) os pacientes utilizavam uma média de $2,8 \pm 0,8$ drogas antianginosas e na consulta após 3 meses (V3) esse número aumentou para $3,7 \pm 0,7$ ($P < 0,001$).

A proporção de pacientes que passou a utilizar quatro ou mais classes diferentes de drogas antianginosas aumentou substancialmente (Figura 2). Houve um significativo aumento do uso de bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, trimetazidina, ivabradina e insulina, conforme demonstrado na Tabela 2.

Exames laboratoriais realizados no início e ao final do protocolo de tratamento medicamentoso intensivo são apresentados na Tabela 3. Os níveis de colesterol total e da fração LDL, assim como o ritmo de filtração glomerular, apresentaram reduções estatisticamente significativas.



V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Figura 2 - Número de drogas antianginosas utilizadas em V0 e V3

A despeito da utilização de um maior número de medicações antianginosas, inclusive com possível efeito hemodinâmico (hipotensão e bradicardia), ao compararmos os valores pareados de pressão arterial e frequência cardíaca antes e após o tratamento clínico intensivo, observamos apenas uma discreta redução dos níveis médios de pressão arterial diastólica e frequência cardíaca, conforme a Tabela 4.

Defeitos perfusionais induzidos por estresse farmacológico com vasodilatador foram evidenciados em 98 pacientes (83,8%) através de ressonância magnética cardiovascular ou cintilografia de perfusão miocárdica. A detecção de isquemia miocárdica foi explorada através de análise de regressão logística multivariada. As variáveis independentemente associadas à presença de isquemia no início do protocolo foram: número de artérias coronárias que apresentavam oclusão total

crônica à coronariografia e a presença de concentrações de TnTc-us acima da mediana (Tabela 5).

Tabela 2 - Medicções utilizadas durante o protocolo de tratamento intensivo

Medicções	V0 (%)	V3 (%)	P valor
Antiplaquetários (AAS ou Clopidogrel)	94,8	92,8	0,500
Estatinas	100,0	100,0	1,000
Betabloqueadores	95,7	96,4	1,000
Bloqueadores de canais de cálcio	69,6	84,5	<0,001
Nitratos de duração prolongada	85,2	94,5	0,002
Trimetazidina	30,8	89,2	<0,001
Ivabradina	1,7	8,5	0,021
Inibidores da ECA ou BRA	84,3	83,6	1,000
Diuréticos	48,7	51,3	0,503
Espironolactona	13,3	14,5	0,687
Digoxina	0,9	0,9	1,000
Anticoagulantes orais	4,4	6,5	0,500
Antidiabéticos orais	44,3	48,6	0,180
Insulina	14,8	21,8	0,016

AAS: ácido acetil-salicílico; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina II; ECA: enzima conversora de angiotensina; V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Tabela 3 - Exames laboratoriais antes e após o protocolo de tratamento intensivo*

Exames	V0	V3	P valor
RFG, ml/min†	73,8 ± 30,9	70,4 ± 28,3	0,044
Colesterol total, mg/dL	168,3 ± 45,3	159,7 ± 41,9	0,027
LDL colesterol, mg/dL	95,9 ± 31,7	90,0 ± 30,2	0,032
HDL colesterol, mg/dL	40,3 ± 11,9	39,7 ± 11,0	0,500
Triglicérides, mg/dL	179,1 ± 155,4	167,8 ± 193,0	0,537
Glicemia de jejum, mg/dL	136,9 ± 56,0	135,4 ± 66,0	0,829

* Valores são médias ± desvio padrão.

† Ritmo de filtração glomerular estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault através de dosagens de creatinina sérica.

HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; RFG: ritmo de filtração glomerular; V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos e biométricos durante o tratamento*

Parâmetros	V0	V3	P valor
PAS, mmHg	128,4 ± 22,7	125,1 ± 21,8	0,089
PAD, mmHg	73,5 ± 12,6	70,1 ± 11,3	0,005
FC, bpm	65,3 ± 10,9	62,6 ± 9,8	0,007
IMC, kg/m ² †	29,6 ± 4,7	29,6 ± 4,6	0,758

* Valores são médias ± desvio padrão.

† IMC é o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Tabela 5 - Variáveis preditoras de isquemia miocárdica*

Variável	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	P valor
OTC coronárias	2,50 (1,38 – 4,52)	0,002	2,70 (1,44 – 5,06)	0,002
TnTc-us†	3,46 (1,07 – 11,16)	0,038	3,92 (1,13 – 13,63)	0,032
IAM prévio	0,42 (0,18 – 0,97)	0,042	0,41 (0,16 – 1,07)	0,068
ATC prévia	0,37 (0,12 – 1,11)	0,077	0,32 (0,09 – 1,12)	0,074
Disfunção de VE	2,70 (0,83 – 8,72)	0,098	1,75 (0,45 – 6,85)	0,419

* Modelos de regressão logística univariada e multivariada.

† Concentrações de TnTc-us acima da mediana (9 ng/L).

ATC: angioplastia transluminal coronária; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; OTC: oclusões totais crônicas; TnTc-us: troponina T cardíaca ultrasensível; VE: ventrículo esquerdo.

4.2 Distribuição e determinantes da TnTc-us

Dentre os 117 participantes, a concentração mediana da TnTc-us foi de 9,0 ng/L (intervalo interquartil, 4,0 a 14,0 ng/L). Deste total, 79,5% apresentaram valores acima do limite de detecção (3 ng/L) e 27,4% apresentaram concentrações acima do percentil 99 para indivíduos saudáveis (14 ng/L), valor o qual foi coincidente com o corte para o quarto quartil. Em relação às concentrações de TnIc, apenas 20,5% dos pacientes apresentaram níveis acima do limite de detecção (100 ng/L) com o ensaio convencional e 4,3% acima do valor do percentil 99 (160 ng/L).

Para avaliar os determinantes de maiores concentrações de TnTc-us, todas as variáveis descritas nas Tabelas 1 a 4 foram testadas através de regressão linear (TnTc-us como variável contínua após transformação pelo logaritmo natural) e regressão logística (TnTc-us como variável categórica – valores acima ou abaixo do percentil 99). Os preditores independentes de valores mais elevados de TnTc-us foram os seguintes: pressão arterial sistólica mais elevada (Tabela 6), disfunção ventricular esquerda, não fazer uso contínuo de bloqueadores de canais de cálcio na consulta inicial, e ritmo de filtração glomerular reduzido (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Preditores independentes de níveis mais elevados de TnTc-us*

Variável	Coefficiente β (P valor)
Disfunção ventricular esquerda	0,397 (<0,001)
Ritmo de filtração glomerular	-0,227 (0,006)
Uso de bloqueadores de canais de cálcio	-0,260 (0,002)
Pressão arterial sistólica	0,230 (0,005)

* O modelo de regressão linear multivariada incluiu variáveis com $P \leq 0,10$ após regressão linear univariada. Os níveis de TnTc-us entraram no modelo após transformação logarítmica.

Tabela 7 - Variáveis associadas a níveis de TnTc-us acima do percentil 99*

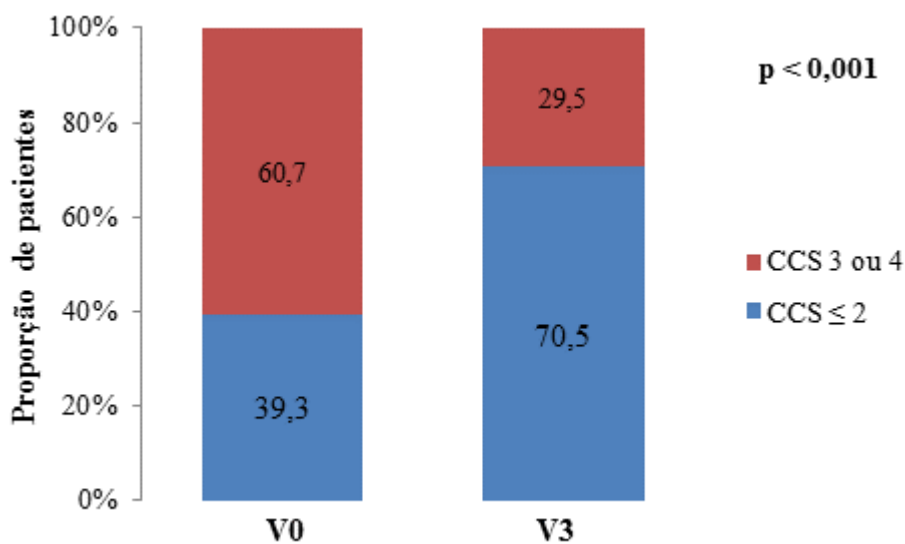
Variável	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	P valor
Uso de BCC	0,20 (0,08 – 0,48)	<0,001	0,23 (0,09 – 0,62)	0,003
Disfunção de VE	4,00 (1,70 – 9,40)	0,001	4,07 (1,57 – 10,57)	0,004
RFG, ml/min	0,98 (0,96 – 0,99)	0,013	0,98 (0,96 – 0,99)	0,035
Diabetes mellitus	2,38 (0,99 – 5,88)	0,053	2,22 (0,80 – 6,25)	0,125
Presença de isquemia	3,75 (0,81 – 17,26)	0,090	3,97 (0,71 – 22,16)	0,116

* Modelos de regressão logística univariada e multivariada.

BCC: bloqueadores de canais de cálcio; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RFG: ritmo de filtração glomerular; VE: ventrículo esquerdo.

4.3 Resposta ao tratamento clínico

Ao analisarmos o impacto da otimização terapêutica durante o protocolo de tratamento, observamos que 50% dos pacientes apresentaram melhora de ao menos uma classe CCS após três meses ($P < 0,001$) e a proporção de indivíduos com angina limitante (CCS III ou IV) reduziu substancialmente da primeira para a última consulta (Figura 3). Houve uma redução média significativa da classe funcional de angina CCS, do número semanal médio de episódios de angina, do número de comprimidos de nitrato sublingual utilizados por semana e da classe funcional de insuficiência cardíaca entre V0 e V3 (Tabela 8). Após três meses de otimização terapêutica, 25,9% dos pacientes se apresentaram sem angina ou com angina CCS I.



CCS: Canadian Cardiovascular Society; V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Figura 3 - Classe funcional de angina em V0 e V3

Tabela 8 - Resposta clínica ao tratamento*

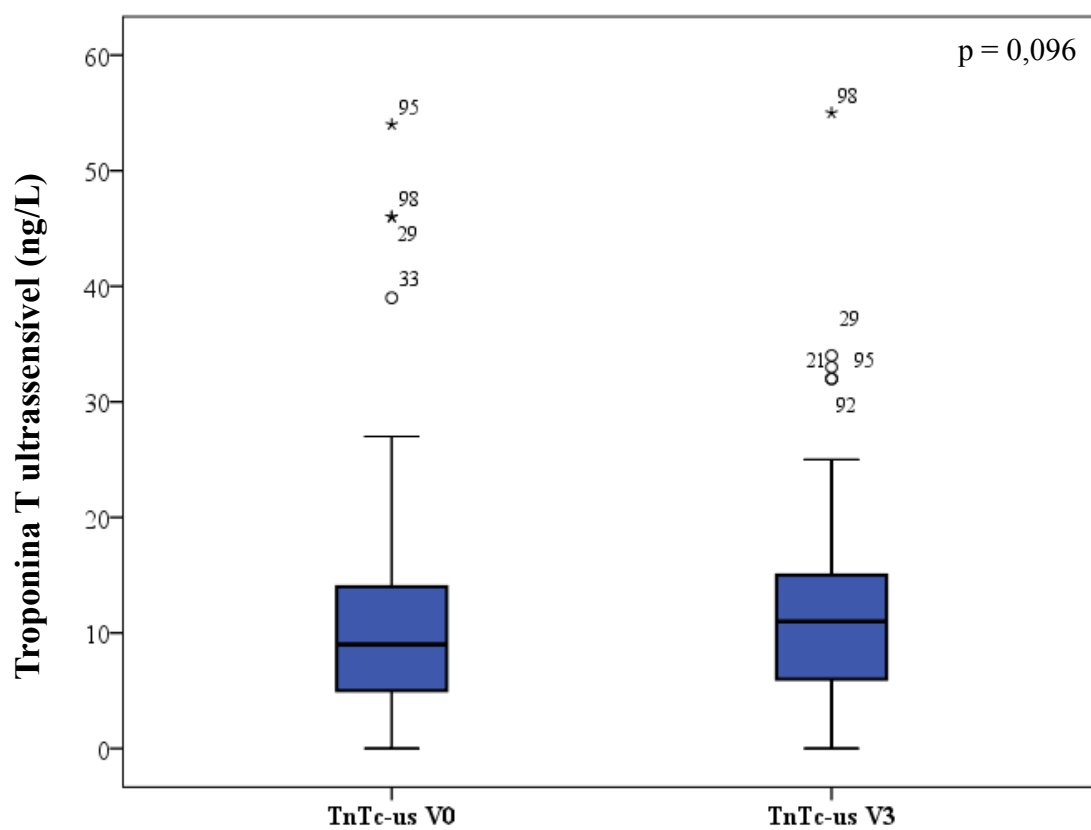
	V0	V3	P valor
Episódios semanais de angina	8,3 ± 10,1	4,5 ± 5,5	< 0,001
Consumo semanal de nitrato sublingual	2,1 ± 3,7	1,4 ± 2,3	0,029
Classe de angina CCS	2,9 ± 0,8	2,1 ± 1,1	< 0,001
Classe funcional NYHA	1,9 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,001

* Valores são médias ± desvio padrão.

CCS: Canadian Cardiovascular Society; NYHA: New York Heart Association.

Ao compararmos as concentrações de troponina T ultrasensível após três meses de otimização terapêutica, observamos que os valores não sofreram alterações estatisticamente significativas: 9,0 ng/L (intervalo interquartil, 4,5 a 14,5 ng/L) em V0 e 11,0 ng/L (intervalo interquartil, 5,5 a 15,0 ng/L) em V3 ($P = 0,096$), conforme representado na Figura 4. O coeficiente de correlação entre as dosagens de TnTc-us em V0 e V3 foi $\rho = 0,768$ ($P < 0,001$).

Em análise de regressão logística multivariada, as variáveis independentemente preditoras de melhora de ao menos uma classe funcional de angina foram: angina CCS III ou IV na consulta inicial e ausência de isquemia detectada por ressonância ou cintilografia de perfusão (Tabela 9).



TnTc-us: troponina T cardíaca ultrasensível; V0: visita inicial; V3: visita após 3 meses.

Figura 4 - Troponina T ultrasensível antes e após otimização terapêutica

Tabela 9 - Variáveis preditoras de melhora da classe funcional de angina*

Variável	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P valor	OR (IC 95%)	P valor
Idade	1,05 (1,01 – 1,09)	0,030	1,03 (0,98 – 1,08)	0,225
Sexo masculino	0,49 (0,21 – 1,14)	0,097	0,50 (0,19 – 1,30)	0,153
IAM prévio	0,42 (0,18 – 0,97)	0,042	0,41 (0,16 – 1,07)	0,068
RM prévia	3,40 (1,13 – 10,21)	0,029	2,90 (0,87 – 9,65)	0,082
CCS III ou IV inicial	4,89 (2,14 – 11,20)	<0,001	5,12 (2,15 – 12,17)	<0,001
Presença de isquemia	0,29 (0,09 – 0,86)	0,026	0,25 (0,08 – 0,82)	0,023

* Modelos de regressão logística univariada e multivariada.

CCS: Canadian Cardiovascular Society; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RM: revascularização miocárdica.

4.4 Preditores de óbito e infarto do miocárdio em pacientes com angina refratária

Durante um período mediano de seguimento de 28,0 meses (intervalo interquartil de 18,0 a 47,5 meses) foi registrada a ocorrência de dezenove eventos combinados, sendo nove óbitos e dez infartos agudos do miocárdio não fatais, correspondendo a uma taxa de eventos combinados estimada para o desfecho primário de 13,4% (5,8% para óbito por todas as causas). A análise através do método de Kaplan-Meier demonstrou uma incidência de eventos combinados de 7,7% no primeiro ano, 18,2% em três anos e 24,4% em cinco anos de seguimento (Figura 5). Ao considerarmos apenas o desfecho de óbito, as taxas foram 4,4% no primeiro ano, 9,4% em três anos e 13,5% em cinco anos. As medianas das concentrações basais da TnTc-us foram significativamente diferentes entre os pacientes que sofreram ou não o desfecho primário: 14,0 ng/L (intervalo interquartil de 9,0 a 24,0 ng/L) e 8,0 ng/L (intervalo interquartil de 3,0 a 12,0 ng/L), respectivamente; $P = 0,001$. Não houve óbitos entre os pacientes com concentrações de TnTc-us abaixo de 9,0 ng/L, e não houve infartos do miocárdio registrados entre os pacientes com concentrações de TnTc-us abaixo de 5,0 ng/L.

Os preditores de óbito e IAM após análise univariada foram os seguintes: disfunção ventricular esquerda moderada ou grave (HR: 4,05; IC 95% de 1,62 a 10,11; $P = 0,003$), os níveis basais de TnTc-us (HR por aumento em uma unidade no logaritmo natural: 2,83; IC 95% de 1,62 a 4,94; $P < 0,001$), e os níveis de TnTc-us a partir do valor de corte para o percentil 99 em indivíduos saudáveis (HR: 5,18; IC 95% de 2,06 a 13,00; $P < 0,001$), como demonstrado na Figura 6. Outras variáveis clinicamente relevantes exibiram uma tendência na predição dos desfechos ($P \leq$

0,10) e foram incluídas tanto no Modelo 1 (TnTc-us como variável contínua) como no Modelo 2 (TnTc-us como variável categórica) para a análise multivariada: média da idade, doença renal crônica, classe funcional de angina CCS III ou IV, e história de tabagismo (Tabela 10).

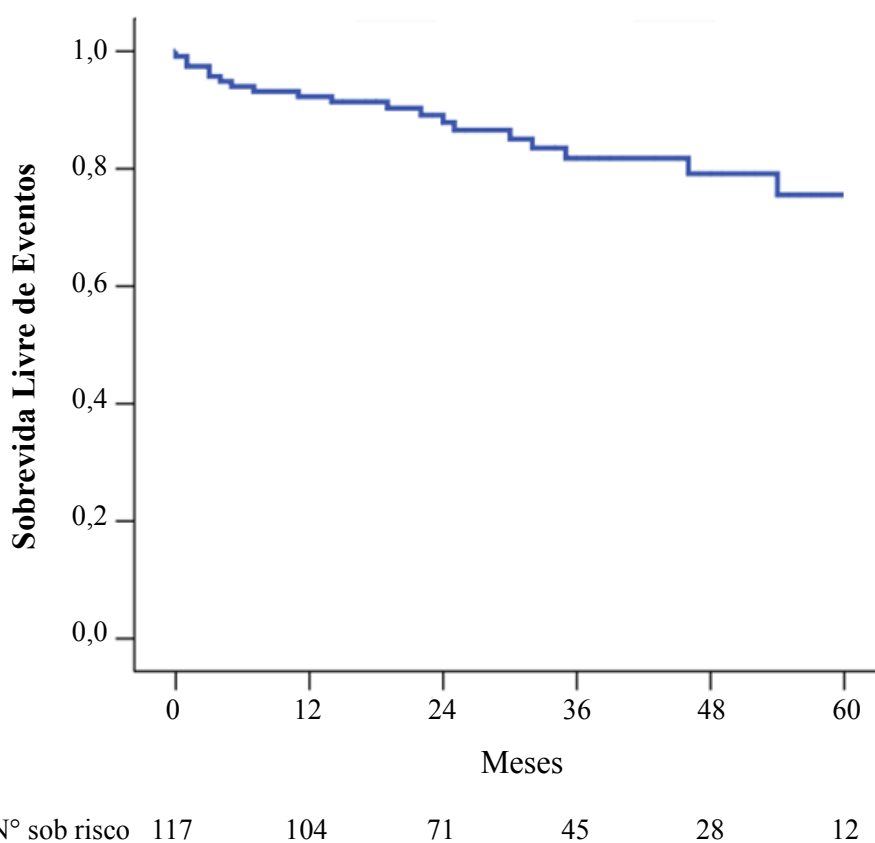
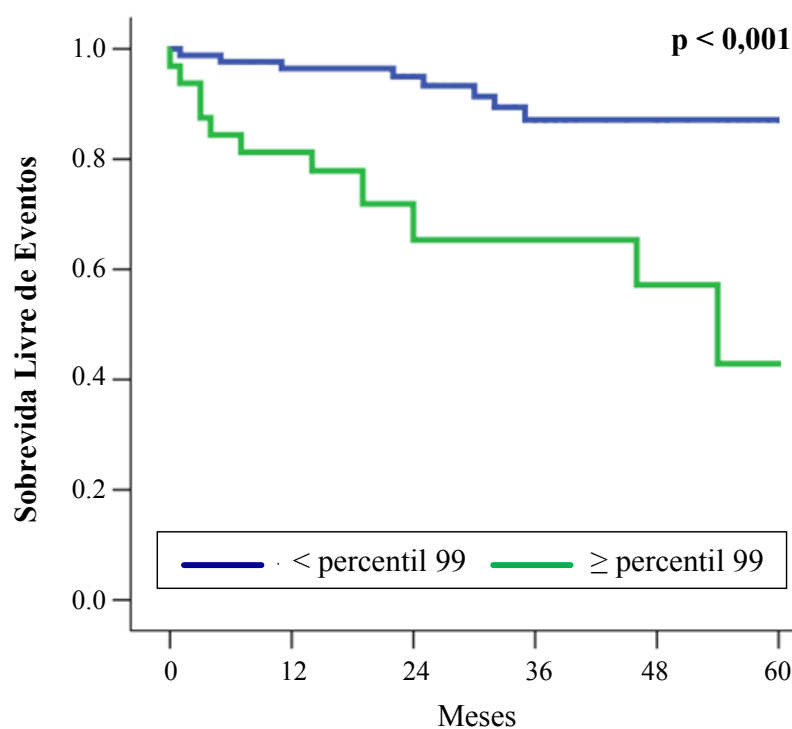


Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier: sobrevida livre de óbito e infarto do miocárdio

Após análise multivariada, apenas a TnTc-us permaneceu associada de forma independente à ocorrência de óbito e IAM, tanto como variável contínua (HR: 2,83; IC 95% de 1,62 a 4,92; $P < 0,001$) quanto como variável categórica (HR: 5,14; IC 95% de 2,05 a 12,91; $P < 0,001$).



Nº sob risco

< percentil 99	85	80	61	36	22	09
≥ percentil 99	32	24	10	09	06	03

Figura 6 - Sobrevida livre de óbito e infarto agudo do miocárdio não fatal de acordo com o valor de corte para o percentil 99 da troponina T ultrasensível

Tabela 10 - Preditores de óbito e infarto do miocárdio em pacientes com angina refratária*

Variável	Modelo univariado		Modelo multivariado 1		Modelo multivariado 2	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Ln TnTc-us	2,83 (1,62 a 4,94)	< 0,001	2,83 (1,62 a 4,92)	< 0,001	-	-
TnTc-us \geq percentil 99	5,18 (2,06 a 13,00)	< 0,001	-	-	5,14 (2,05 a 12,91)	< 0,001
Disfunção ventricular esquerda	4,05 (1,62 a 10,11)	0,003	1,73 (0,57 a 5,24)	0,333	2,49 (0,93 a 6,60)	0,068
Média da idade	2,53 (0,91 a 7,04)	0,075	2,09 (0,75 a 5,81)	0,160	1,99 (0,70 a 5,67)	0,195
Doença renal crônica	2,30 (0,83 a 6,40)	0,100	1,08 (0,32 a 3,61)	0,900	1,12 (0,31 a 3,99)	0,863
Angina CCS III ou IV	0,44 (0,18 a 1,09)	0,077	0,49 (0,19 a 1,24)	0,131	0,53 (0,21 a 1,37)	0,192
História de tabagismo						
Atual	1,00	0,089	1,00	0,230	1,00	0,287
Prévio	0,41 (0,15 a 1,14)		0,28 (0,06 a 1,20)		0,32 (0,07 a 1,40)	
Nunca	1,54 (0,42 a 5,62)		0,42 (0,10 a 1,69)		0,55 (0,14 a 2,25)	

* Modelos finais de regressão de Cox com seleção retrógrada de variáveis com $P \leq 0,10$ após análise univariada pelo teste de log-rank. TnTc-us foi inserida no Modelo 1 após transformação logarítmica e no Modelo 2 como variável categórica (\geq percentil 99).

CCS: Canadian Cardiovascular Society; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; Ln: logaritmo natural; TnTc-us: troponina T cardíaca ultrasensível.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

As principais características dos pacientes no início do período de seguimento foram DAC multiarterial inadequada para revascularização miocárdica, angina limitante a despeito de tratamento farmacológico com múltiplas drogas anti-isquêmicas, elevada prevalência de comorbidades, eventos cardiovasculares e intervenções coronárias prévias. Todavia, estes indivíduos majoritariamente apresentavam função sistólica ventricular esquerda preservada, apesar de déficits perfusionais induzidos por estresse em exames de imagem e da relativa baixa taxa de mortalidade anual observada. Desta forma, assim como previamente descritos, os pacientes com angina refratária são considerados sobreviventes de sua própria doença arterial coronária^{51, 52}, apesar de uma qualidade de vida gravemente comprometida pelos sintomas anginosos. Portanto, é prioritária a busca por opções terapêuticas que possam impactar em melhora da qualidade de vida destes pacientes, ainda que por muitas vezes o ganho funcional seja aparentemente discreto. O protocolo de tratamento clínico intensivo desempenhou este objetivo, além de ter permitido discriminar evolutivamente os pacientes realmente refratários ao tratamento.

5.1 Resposta ao tratamento clínico

Ao final do protocolo de otimização terapêutica, 50% dos pacientes experimentaram melhora de ao menos uma classe funcional de angina e a proporção de pacientes com angina limitante (CCS III ou IV) foi reduzido aproximadamente

pela metade. De maneira semelhante, o diário de angina preenchido pelos pacientes revelou redução do número de episódios anginosos quase pela metade e redução do número de comprimidos de nitrato sublingual utilizados em mais de 30%. Cerca de 25% dos pacientes tornaram-se assintomáticos ou oligossintomáticos e deixaram de ser considerados refratários ao tratamento. Diante do perfil clínico inicial desfavorável destes pacientes, tal resposta clínica é notável. Assim como recentemente demonstrado, estes achados evidenciam que há espaço para otimização e ajuste terapêutico adicional ao que habitualmente é considerado como tratamento máximo para os pacientes inicialmente considerados como portadores de angina refratária⁵³. O protocolo de otimização terapêutica demonstrou ser altamente eficaz e bem tolerado, através da abordagem individualizada, criteriosa e acompanhamento clínico mais frequente, o que permitiu alcançar redução dos sintomas anginosos e consequente melhora da qualidade de vida. No entanto, as razões e mecanismos envolvidos que poderiam explicar esta resposta clínica marcadamente satisfatória não são completamente compreendidos e devem ser multifatoriais.

A utilização significativamente maior de drogas antianginosas pode explicar parcialmente a melhora dos sintomas. Foi combinado efeito metabólico (trimetazidina) e hemodinâmico (bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos de ação prolongada), o que proporcionou melhor rendimento energético pelo cardiomiócito⁵⁴ e maior equilíbrio entre oferta e consumo miocárdico de oxigênio^{1, 40}, respectivamente. Em pacientes com angina refratária e baixa capacidade física, um outro nitrato de ação prolongada demonstrou aumentar a tolerância ao exercício, em um estudo randomizado e controlado por placebo⁴¹. Todavia, grande parte dos pacientes já utilizava três ou mais classes de antianginosos na consulta inicial e

apresentava parâmetros de pressão arterial e frequência cardíaca próximos das metas terapêuticas preconizadas¹; a redução adicional nestes parâmetros hemodinâmicos foi muito discreta após o protocolo de tratamento intensivo, ainda que significativa. Desta forma, a melhora clínica observada não deve ser creditada apenas a estes fatores.

A principal intervenção terapêutica realizada foi a introdução de trimetazidina. A proporção de pacientes que utilizava tal droga antianginosa aumentou de cerca de 30% no início do estudo para aproximadamente 90% após três meses de ajuste terapêutico. O miocárdio utiliza o metabolismo da glicose e dos ácidos graxos como substrato energético. No entanto, em situações de estresse (isquemia) utiliza-se mais frequentemente o metabolismo dos ácidos graxos, que é metabolicamente menos eficiente. A trimetazidina é um inibidor da oxidação de ácidos graxos que desvia o equilíbrio e aumenta o metabolismo glicolítico, melhorando o uso eficiente de oxigênio⁵⁴. Em pacientes com angina estável, a trimetazidina aumenta a reserva de fluxo coronariano, retarda o início de isquemia relacionada ao exercício, e reduz o número de episódios semanais de angina e o consumo de nitrato sublingual^{55, 56}. Costuma ser muito bem tolerada e seus efeitos anti-isquêmicos não estão associados a alterações hemodinâmicas (pressão arterial e frequência cardíaca)⁵⁶. No entanto, o uso de trimetazidina ou de qualquer outra droga antianginosa não foi identificado como preditor de melhora da classe funcional de angina após análise estatística.

Há uma tendência de que os médicos concentrem suas atenções no diagnóstico e nas intervenções terapêuticas, ignorando muitas vezes aspectos importantes de cuidados de alta qualidade como a educação do paciente⁵⁷. Educação

adequada proporciona uma melhor compreensão sobre a própria doença e seu prognóstico, corrigindo expectativas equivocadas sobre a possível eficácia e efeitos adversos do tratamento, o que pode melhorar a aderência ao tratamento proposto e às mudanças do estilo de vida.

Como comentamos anteriormente, as variáveis consideradas para avaliação de resposta ao tratamento clínico são de caráter subjetivo e passíveis de interferências que envolvem aspectos psicossociais. Sintomas depressivos são mais comuns, intensos e independentemente associados a esta população de pacientes com angina refratária⁵⁸. Durante três meses os pacientes foram encorajados a aderirem ao tratamento, receberam informações a respeito da evolução natural da doença, prática segura de atividades físicas específicas, condutas em situações de emergência, e educação sobre o uso correto da medicação. À medida que os pacientes ampliam seus conhecimentos a respeito da própria doença, e compreendem que o seu prognóstico a curto prazo pode ser melhor do que pensavam ao início do seguimento, passam a se sentir mais acolhidos e reconfortados, o que contribui para redução do estresse e ansiedade, os quais estão envolvidos nos mecanismos de percepção da dor de origem cardíaca^{5, 57, 59}. Provavelmente, estas ações desempenharam um papel importante para a melhora clínica significativa observada em nosso estudo.

Os pacientes que apresentavam angina classificada como CCS III ou IV na visita inicial apresentaram melhora na classe funcional mais frequentemente do que os pacientes classificados com angina CCS II. Este achado estatístico pode ser facilmente compreendido porque os pacientes mais limitados por angina apresentam uma margem maior para ganho funcional do que os indivíduos menos limitados pelo sintoma. A outra variável independentemente associada à melhora de ao menos uma

classe funcional de angina durante o protocolo de tratamento clínico intensivo foi a ausência de isquemia miocárdica detectável por ressonância magnética cardiovascular ou cintilografia de perfusão miocárdica, realizadas no início do estudo através de estresse farmacológico com vasodilatador.

5.2 Troponina ultrasensível como biomarcador preditor de isquemia miocárdica

Todos os pacientes incluídos neste estudo preencheram inicialmente os critérios que os definem como portadores de angina refratária. No entanto, em mais de 15% dos pacientes não foi obtida evidência de isquemia miocárdica nas imagens de perfusão por ressonância magnética ou cintilografia miocárdica realizadas após a inclusão dos pacientes no estudo. Tal achado pode sugerir a presença de diagnósticos diferenciais na etiopatogenia do sintoma de dor torácica, mesmo nesta subpopulação de indivíduos com doença coronária obstrutiva avançada. Outra hipótese que devemos considerar é a acurácia diagnóstica destes métodos (aproximadamente 70 a 90%)⁶⁰⁻⁶², e portanto, a ocorrência de resultados falso-negativos. Nosso estudo revelou as variáveis independentemente associadas à detecção de defeitos perfusionais transitórios neste subgrupo: o número de oclusões totais crônicas à coronariografia e valores mais elevados de troponina ultrasensível.

A presença de oclusões totais crônicas está associada à quantidade de miocárdio dependente de circulação colateral e conseqüentemente aos territórios com reserva de fluxo coronariano comprometida⁶³. Circulação colateral bem desenvolvida visualizada pela angiografia em pacientes com coronárias totalmente

ocluídas está associada à defeitos de perfusão estresse induzidos em imagens de cintilografia miocárdica ⁶⁴. Apenas cerca de 10% dos vasos colaterais fornecem uma reserva funcional normal durante o estresse farmacológico e ao menos um terço dos pacientes com coronárias cronicamente ocluídas apresentam redução adicional da perfusão colateral devido a alta prevalência de roubo de fluxo coronariano durante o estresse com adenosina ⁶⁵. Observamos que somente cerca de 5% dos pacientes com angina refratária não apresentavam oclusões coronárias crônicas à angiografia e que o risco de apresentar defeitos perfusionais transitórios praticamente triplicou para cada coronária totalmente ocluída.

Nos pacientes com dosagens de troponina ultrasensível acima da mediana, observamos um risco cerca de quatro vezes maior para a ocorrência de defeitos perfusionais induzidos por estresse com vasodilatador. A capacidade para detectar isquemia miocárdica através das dosagens de troponinas cardíacas é controversa na literatura ^{18, 66}. Pacientes com isquemia miocárdica detectada por estresse físico apresentam concentrações plasmáticas iniciais de TnIc-us mais elevadas ^{18, 67} e que aumentam proporcionalmente ao grau de isquemia após o esforço ⁶⁸. No entanto, aumento semelhante não foi observado em estudos que utilizaram a TnTc-us ^{18, 69-71}.

Pacientes com fatores de risco cardiovasculares e DAC suspeita foram avaliados em um estudo em que foi realizada angiografia coronariana, teste de provocação de espasmo coronário com acetilcolina e dosagem concomitante de TnTc-us em amostras de sangue periférico, raiz aórtica e seio coronariano. Houve correlação da liberação de troponina com os níveis de TnTc-us do sangue periférico e detecção de coronariopatia obstrutiva. Além disso, foi observado um aumento significativo na liberação de troponina após o teste de provocação com acetilcolina

apenas entre os pacientes que apresentaram angina e espasmos coronários, mesmo na ausência de DAC ⁷². A liberação de troponina induzida pela acetilcolina detectada neste estudo pode refletir isquemia miocárdica na ausência de necrose. Esta liberação aumentou um minuto após o início da isquemia, o que pode ser considerado antes do que o esperado, possivelmente por alterações na permeabilidade da membrana celular dos cardiomiócitos e consequente liberação de troponina do conteúdo livre no citosol ⁷². Desta forma, isquemia miocárdica é um dos mecanismos responsáveis para o achado de baixas concentrações de troponina plasmática detectadas por ensaios ultrasensíveis, mas outros fatores como alterações cardíacas estruturais que envolvem o aumento da massa miocárdica (hipertensão, hipertrofia, sexo masculino, diabetes mellitus) e redução da depuração plasmática da troponina (insuficiência renal), também corroboram para estes achados ^{24, 27-29}.

No contexto deste cenário, a utilização dos ensaios de troponina ultrasensível apresentaria o potencial de estimar a presença de isquemia miocárdica de forma objetiva e rápida, através de coleta de sangue. Além disso, poderia fornecer reavaliação temporal através de dosagens repetidas, de maneira a monitorar resposta ao tratamento de forma mais simples, reprodutível e a custo mais baixo do que as imagens de perfusão do miocárdio. No entanto, a melhora observada nas variáveis de resposta clínica como a redução da classe funcional de angina, dos episódios de angina e do consumo de nitrato sublingual, não foi acompanhada por redução nas concentrações plasmáticas de troponina ultrasensível após três meses do início do nosso protocolo de otimização terapêutica. Se períodos maiores de observação mostrariam reduções nas concentrações plasmáticas de troponina em paralelo à melhora clínica observada ainda necessita ser estudado.

5.3 Os determinantes dos níveis de TnTc-us em pacientes com angina refratária

Estudos anteriores associaram disfunção ventricular esquerda, hipertensão arterial e ritmo de filtração glomerular reduzido a níveis mais elevados de troponina T ultrasensível^{24, 28, 29}. Além destas variáveis, nosso estudo também evidenciou uma relação independente com o uso de bloqueadores de canais de cálcio. Pacientes em uso de bloqueadores de canais de cálcio no início do seguimento apresentavam níveis menores de TnTc-us em relação aos que não utilizavam esta medicação, a despeito de pressão arterial e frequência cardíaca semelhantes. Da mesma forma, outro estudo relatou níveis reduzidos de TnTc-us durante o tratamento com anlodipina (um bloqueador de canal de cálcio) em comparação com outra classe de drogas para o tratamento de hipertensão arterial⁷³. Uma menor incidência de espasmos coronários⁷² e um efeito inotrópico negativo que promova estresse mecânico reduzido sobre os cardiomiócitos²⁴ poderiam explicar os baixos níveis de troponinas observados entre os pacientes que utilizam bloqueadores de canais de cálcio. Todavia, nenhuma das variáveis acima listadas foi implicada nos desfechos cardiovasculares observados após o ajuste estatístico multivariado.

5.4 Mortalidade e a incidência de infarto do miocárdio não fatal

A despeito do perfil clínico de alto risco destes pacientes com DAC extensa e histórico cardiovascular adverso, nós observamos uma considerável baixa incidência de eventos combinados: aproximadamente 2 a 3% de óbitos ao ano (exceto no primeiro ano após a inclusão no estudo, durante o qual a taxa de mortalidade foi pouco maior que 4%) e 3,5% de infartos do miocárdio ao ano.

Os resultados do nosso estudo estão de acordo com tendências históricas que demonstraram reduções progressivas na mortalidade ao longo das últimas décadas entre os pacientes com angina refratária. Estudos anteriores relataram taxas de mortalidade entre 5 a 10% ao ano ^{52, 74, 75}. Nossos achados caminham em paralelo com os relatados na maior coorte de pacientes com angina refratária, um estudo que também apresentou o período de seguimento mais longo, em que se observou uma incidência anual de óbito abaixo de 4% ⁷.

Informações a respeito da incidência de infarto do miocárdio nesta população são escassos e restritos a estudos específicos sobre terapias alternativas como a revascularização transmiocárdica a laser e a contrapulsção externa; estes estudos demonstraram taxas de infarto do miocárdio de cerca de 4% a 25% ao ano ⁷⁶⁻⁷⁸. A baixa incidência de eventos cardiovasculares demonstrada em nosso estudo pode ser justificada pela evolução do tratamento clínico medicamentoso nas últimas décadas e ao tratamento farmacológico intensivo utilizado, como recomendado nas diretrizes atuais para o tratamento de DAC estável ^{1, 3, 37}, o que possibilitou que fossem alcançados desfechos clínicos próximos aos de pacientes com DAC complexa, porém candidatos à revascularização miocárdica através de técnicas contemporâneas, na era da terapia guiada por diretriz, como demonstrado no estudo SYNTAX ^{79, 80}.

5.5 O valor prognóstico da TnTc-us na angina refratária

A principal contribuição deste estudo foi a identificação da troponina T ultrasensível como o melhor preditor de óbito e infarto do miocárdio não fatal nos pacientes com angina refratária, independentemente de outras variáveis comuns

identificadas por outros estudos como idade, isquemia miocárdica e função sistólica ventricular esquerda ^{7, 52, 74, 77, 78}. Um conceito amplamente difundido pela literatura médica creditava à preservação da função ventricular sistólica, a razão pelo prognóstico relativamente favorável dos pacientes com angina refratária ^{51, 52, 74}. No entanto, este estudo é pioneiro em identificar que os eventos cardiovasculares nesta população podem ser melhor previstos por biomarcadores cardíacos, no caso a troponina ultrasensível, de maneira adicional e independente à função ventricular.

As razões que poderiam explicar este notável poder em prever desfechos cardiovasculares necessitam ser completamente compreendidas. Um mecanismo possível pode ser a liberação de troponina para a corrente sanguínea através do conteúdo livre no citoplasma, após um aumento da permeabilidade da membrana celular, no cenário de um dano isquêmico reversível ^{19, 72, 81, 82}. Em suporte a esta hipótese, detectamos concentrações plasmáticas de troponina ultrasensível mais elevadas entre os pacientes que apresentaram defeitos perfusionais induzidos por vasodilatador em imagens de ressonância e cintilografia miocárdica. Adicionalmente, outros estudos revelaram níveis mais elevados de TnTc-us independentemente associados à circulação colateral coronária pouco desenvolvida em pacientes com oclusões totais crônicas ⁸³ e à placa aterosclerótica coronária (extensão, composição e vulnerabilidade) ^{34, 84, 85}. Portanto, uma explicação razoável para o excelente valor prognóstico da TnTc-us poderia ser a ocorrência de rupturas de placas ateroscleróticas vulneráveis, clinicamente silenciosas, levando a microembolização e subsequente microinfarto em áreas de miocárdio não supridas por circulação colateral suficiente. Desta forma, os níveis de troponina poderiam permanecer

elevados cronicamente, antes da ocorrência de infarto do miocárdio e morte cardiovascular.

5.6 Limitações do estudo

Os achados discutidos neste trabalho devem ser ponderados em função das limitações deste estudo. Primeiramente, este estudo foi unicêntrico, o que limitou o número de pacientes com angina refratária considerados para inclusão no estudo. No entanto, esta amostra foi representativa de uma coorte específica de pacientes submetidos a um seguimento de longo prazo, sob tratamento medicamentoso máximo tolerado, de acordo com as diretrizes clínicas atuais, independentemente de quaisquer terapias alternativas utilizadas.

A dosagem seriada da troponina ultrasensível não foi capaz de revelar de forma objetiva, uma redução nos níveis plasmáticos do biomarcador durante o período de avaliação de três meses, o que acompanharia em paralelo, a resposta favorável ao tratamento clínico observada pela classificação de angina da CCS, passível de subjetividade como citado anteriormente. No entanto, permanece o questionamento se dosagens subsequentes deste biomarcador ou reduções da carga isquêmica através de métodos quantitativos por exames de imagem seriam capazes de acompanhar esta melhora clínica, caso estivessem disponíveis durante a evolução clínica.

Outra limitação foi a indisponibilidade para obtenção de dosagens de NT-proBNP para ajustar o modelo de predição de risco, pois o uso combinado de TnTc-us e NT-proBNP demonstrou melhorar a previsibilidade quanto à mortalidade em

pacientes com DAC estável ⁸⁶. No entanto, vários estudos demonstraram pequenas alterações na força da associação da TnTc-us com desfechos cardiovasculares após a inclusão do NT-proBNP no modelo ^{24, 27-30}.

5.7 Considerações finais

A detecção de baixos níveis circulantes de troponina demonstrou ser a ferramenta mais potente na predição de eventos cardiovasculares em angina refratária. Um estudo anterior demonstrou que redução subsequente de mais de 50% nos níveis de TnTc-us foi associada com risco de morte cardiovascular mais baixo em uma população de adultos idosos ³⁰. Estes achados são importantes porque sugerem que o risco refletido pelas concentrações de TnTc-us pode ser modificável ²⁵. Um estudo futuro poderia envolver o uso de dosagens seriadas de TnTc-us em cenário ambulatorial para identificar pacientes com angina refratária que estariam sob maior risco para eventos cardiovasculares, de maneira a guiar um regime de tratamento mais intensivo, monitorar a resposta clínica ao tratamento e visar melhores desfechos cardiovasculares.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

O protocolo de ajuste e otimização terapêutica demonstrou ser bem tolerado e altamente eficaz em reduzir os sintomas de angina em grande parte dos pacientes inicialmente considerados refratários. No entanto, esta melhora clínica não foi acompanhada por redução nas concentrações plasmáticas de troponina T ultrasensível, um biomarcador que nosso estudo revelou como o mais forte preditor de óbito e infarto do miocárdio não fatal em pacientes com angina refratária.

A incidência de eventos cardiovasculares neste estudo foi menor do que a relatada anteriormente e se aproximou da taxa observada entre os pacientes que apresentam doença arterial coronária complexa com possibilidade de tratamento adicional por revascularização miocárdica.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV, Foundation ACoC, Guidelines AHATFoP, Physicians ACo, Surgery AAFT, Association PCN, Interventions SfCAa, Surgeons SoT. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):e44-e164.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129(14):1483-92.
3. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IM, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JK, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LA, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
4. Alves L, Cesar JA, Horta BL. Prevalence of angina pectoris in Pelotas, south of Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(2):179-85.

5. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Lüscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;23(5):355-70.
6. McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, Jolicoeur EM, Svorkdal N, Niznick J, Teoh K, Cosman T, Sessle B, Watt-Watson J, Clark A, Taenzer P, Coyte P, Malysh L, Galte C, Stone J, Society CC, Society CP. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol* 2012;28(2 Suppl):S20-41.
7. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J* 2013;34(34):2683-8.
8. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):923-34.
9. Gowda RM, Khan IA, Punukollu G, Vasavada BC, Nair CK. Treatment of refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2005;101(1):1-7.
10. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF, Investigators I. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol* 2006;97(1):17-20.
11. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G, Alfieri O, Rapati M, Romanò M, Circo A, Cardano P, Bellocchi F, Santini M, Maseri A, Pectoris IotPIRoSfA. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91(8):951-5.

12. Gray TJ, Burns SM, Clarke SC, Tait S, Sharples LD, Caine N, Schofield PM. Percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91(6):661-6.
13. Li N, Yang YJ, Zhang Q, Jin C, Wang H, Qian HY. Stem cell therapy is a promising tool for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2013;29(8):908-14.
14. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54(3):522-3.
15. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18(4):371-9.
16. Klein J, Chao SY, Berman DS, Rozanski A. Is 'silent' myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases. *Circulation* 1994;89(5):1958-66.
17. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol* 2013;10(1):102-9.
18. Rosjo H, Kravdal G, Hoiseth AD, Jorgensen M, Badr P, Roysland R, Omland T. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Chem* 2012;58(11):1565-73.
19. Apple FS, Collinson PO, Biomarkers ITFoCAoC. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58(1):54-61.
20. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2125-8.

21. Omland T. Sensitive cardiac troponin assays: sense and sensibility. In. *Eur Heart J*. England; 2012, p 944-6.
22. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56(2):254-61.
23. Collinson PO. Sensitive troponin assays. *J Clin Pathol* 2011;64(10):845-9.
24. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hösl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A. 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.
25. de Lemos JA, Morrow DA, deFilippi CR. Highly sensitive troponin assays and the cardiology community: a love/hate relationship? *Clin Chem* 2011;57(6):826-9.
26. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(13):1165-72.
27. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361(26):2538-47.
28. 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):1215-24.

29. Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med* 2013;173(9):763-9.
30. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304(22):2494-502.
31. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama* 2010;304(22):2503-12.
32. Apple FS, Steffen LM, Pearce LA, Murakami MM, Luepker RV. Increased cardiac troponin I as measured by a high-sensitivity assay is associated with high odds of cardiovascular death: the Minnesota Heart Survey. *Clin Chem* 2012;58(5):930-5.
33. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Rosjo H, Saltyte Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E. 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):1240-9.
34. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, Wildberger JE, Narula J, Van Dieijen-Visser MP, Hofstra L. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(6):1269-75.

35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, MEMBERS WC. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-319.
36. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Infarction WGotJEAAWTFftUDoM, (CPG) ECfPG. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
37. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A, Members TF, Guidelines ECfP, Reviewers D. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.

-
38. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
39. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Congest Heart Fail* 1999;5(4):184-185.
40. Münzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation* 2011;123(19):2132-44.
41. Münzel T, Meinertz T, Tebbe U, Schneider HT, Stalleicken D, Wargenau M, Gori T, Klingmann I, Investigators CS. Efficacy of the long-acting nitro vasodilator pentaerithrityl tetranitrate in patients with chronic stable angina pectoris receiving anti-anginal background therapy with beta-blockers: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2014;35(14):895-903.
42. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999;138(3 Pt 1):577-85.
43. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Group II. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107(6):817-23.
44. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, Investigators I. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26(23):2529-36.

45. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9641):807-16.
46. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, Investigators B. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2337-45.
47. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, Investigators S. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091-9.
48. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TL, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas AC, Coelho OR, Ramires JA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
49. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. In: *Arq Bras Cardiol*; 2010, 1-51.
50. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
51. DeJongste MJ, Tio RA, Foreman RD. Chronic therapeutically refractory angina pectoris. *Heart* 2004;90(2):225-30.

-
52. Rück A, Sylvén C, group EOs. Refractory angina pectoris carries a favourable prognosis: a three-year follow-up of 150 patients. *Scand Cardiovasc J* 2008;42(5):291-4.
53. Dourado LO, Poppi NT, Adam EL, Leite TN, Pereira AD, Krieger JE, Cesar LA, Gowdak LH. The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol* 2015;186:29-31.
54. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86(5):580-8.
55. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):171-9.
56. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003614.
57. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Fihn SD, Fraker TD, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Cardiology ACo, Angina AHATFoPGCotMoPWCS. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107(1):149-58.

58. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, Danzi-Soares NeJ, Dourado LO, Poppi NT, Cesar LA, Drager LF, Lorenzi-Filho G. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest* 2014;146(1):73-80.
59. Foreman RD, Qin C. Neuromodulation of cardiac pain and cerebral vasculature: neural mechanisms. *Cleve Clin J Med* 2009;76 Suppl 2:S75-9.
60. Shah DJ, Kim HW, Kim RJ. Evaluation of ischemic heart disease. *Heart Fail Clin* 2009;5(3):315-32, v.
61. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Behar V, Weinsaft J, Cawley P, Parker M, Elliott M, Judd RM, Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1630-8.
62. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, Ball SG, Plein S. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379(9814):453-60.
63. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depré C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, Bol A, Melin JA. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87(5):1513-23.
64. Aboul-Enein F, Kar S, Hayes SW, Sciammarella M, Abidov A, Makkar R, Friedman JD, Eigler N, Berman DS. Influence of angiographic collateral circulation on myocardial perfusion in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery and no prior myocardial infarction. *J Nucl Med* 2004;45(6):950-5.

-
65. Werner GS, Surber R, Ferrari M, Fritzenwanger M, Figulla HR. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(20):2406-12.
66. Jaffe AS, Wu AH. Troponin release--reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin Chem* 2012;58(1):148-50.
67. Tanglay Y, Twerenbold R, Lee G, Wagener M, Honegger U, Puelacher C, Reichlin T, Sou SM, Druey S, Hochgruber T, Zürcher S, Radosavac M, Kreuzinger P, Pretre G, Stallone F, Hillinger P, Jaeger C, Gimenez MR, Freese M, Wild D, Rentsch K, Osswald S, Zellweger MJ, Mueller C. Incremental value of a single high-sensitivity cardiac Troponin I measurement to rule-out myocardial ischemia. *Am J Med* 2015.
68. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30(2):162-9.
69. Kurz K, Giannitsis E, Zehelein J, Katus HA. Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008;54(7):1234-8.
70. Roysland R, Kravdal G, Hoiseth AD, Nygard S, Badr P, Hagve TA, Omland T, Rosjo H. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(12):599-606.

71. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2398-405.
72. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Sumida H, Akiyama E, Matsuzawa Y, Sakamaki K, Morita S, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Basal and ischemia-induced transcardiac troponin release into the coronary circulation in patients with suspected coronary artery disease. *PLoS One* 2013;8(4):e60163.
73. Hoshida S, Fukutomi M, Eguchi K, Watanabe T, Kabutoya T, Kario K. Change in high-sensitive cardiac troponin T on hypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(1):40-4.
74. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, Tadema W, Staal MJ. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. *Heart* 1999;82(1):82-8.
75. Andréll P, Ekre O, Grip L, Währborg P, Albertsson P, Eliasson T, Jeppsson A, Mannheimer C. Fatality, morbidity and quality of life in patients with refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2011;147(3):377-82.
76. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999;341(14):1029-36.
77. Mukherjee D, Comella K, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Clinical outcome of a cohort of patients eligible for therapeutic angiogenesis or transmyocardial revascularization. *Am Heart J* 2001;142(1):72-4.

78. Loh PH, Cleland JG, Louis AA, Kennard ED, Cook JF, Caplin JL, Barsness GW, Lawson WE, Soran OZ, Michaels AD. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol* 2008;31(4):159-64.
79. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, Investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-72.
80. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381(9867):629-38.
81. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2406-8.
82. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411(5-6):318-23.
83. Börekçi A, Gür M, Seker T, Baykan A, Ozaltun B, Karakoyun S, Karakurt A, Türkoğlu C, Makça I, Caylı M. Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score. *Perfusion* 2014 Oct 30 [E-pub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1177/0267659114558287>.

84. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor HU, Humpert PM, Giannitsis E, Katus HA. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2011;97(10):823-31.
85. Andrassy M, Volz HC, Schuessler A, Gitsioudis G, Hofmann N, Laohachewin D, Wienbrandt AR, Kaya Z, Bierhaus A, Giannitsis E, Katus HA, Korosoglou G. HMGB1 is associated with atherosclerotic plaque composition and burden in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2012;7(12):e52081.
86. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Fusaro M, Keta D, Pache J, Seyfarth M, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. Sensitive troponin and N-terminal probrain natriuretic peptide in stable angina. *Eur J Clin Invest* 2011;41(10):1054-62.