

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL USP-IDPC

ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO

**Impacto Prognóstico da Troponina I por Definição Universal de Infarto do
Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes
Coronarianas Agudas**

São Paulo

2021

ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO

Impacto Prognóstico da Troponina I por Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronarianas Agudas.

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Tapias Filho, Antonio Haddad

Impacto prognóstico da troponina I por definição universal de infarto do miocárdio versus ponto de corte de melhor acurácia em síndromes Coronarianas Aguda/Antonio Haddad Tapias Filho – São Paulo, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

USP/IDPC/Biblioteca/27/21

Nome: Tapias Filho, Antonio Haddad

Título: Impacto Prognóstico da Troponina I por Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronarianas Agudas.

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese
de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de
São Paulo.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatórias

À Rafaela, minha esposa, pelo companheirismo e compreensão, me apoiando sempre para minhas conquistas.

Ao Guilherme, meu enteado, por me fornecer um amor de filho.

À minha mãe Marcia, por sempre guiar meu caminho.

Ao meu pai Antonio, por me ensinar os valores da vida.

À minha avó Odramda, pelo amor e pela experiência de vida que me passa com suas histórias.

À Deus, por me permitir a vida.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, o qual me permitiu desenvolver essa tese, sempre fornecendo suporte científico e acadêmico, fundamentais para elaboração desse mestrado.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que me acolheu durante a residência médica de cardiologia e me forneceu a experiência profissional necessária para exercer minha carreira. Além disso, agradeço pela oportunidade de elaboração desse mestrado.

À Universidade Federal de São Paulo, na qual me formei na residência de clínica médica e na qual aprendi a valorizar cada vez mais os trabalhos científicos.

Ao estatístico João Ítalo, pelo excelente trabalho realizado na análise dos dados dessa tese.

Ao corpo clínico da Unidade Coronariana do IDPC, o qual contribuiu na condução diagnóstica e terapêutica dos casos clínicos desse trabalho.

Aos pacientes, os quais confiaram no trabalho realizado e entenderam a importância dessa tese, aceitando participar da mesma.

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica
Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I (ABNT) /
Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica; Vânia Martins Bueno de Oliveira
Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, *et al.* 4.ed. São
Paulo : AGUIA,2020. 76p.

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

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADO	Antidiabético oral
AE	Átrio esquerdo
AI	Angina Instável
AngioTC	Angiotomografia computadorizada
ATC	Angioplastia Transluminal Coronária
AU	Ácido Úrico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVCh	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
BB	Betabloqueador
BCCa	Bloqueador do canal de cálcio
BIA	Balão Intra-aórtico
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
BRD	Bloqueio de Ramo Direito
CKMB	Creatinofosfoquinase Fração MB
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronária
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EAP	Edema Agudo de Pulmão
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FC	Frequência Cardíaca
FV	Fibrilação Ventricular
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen of Occluded Coronary Arteries
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HNF	Heparina Não Fracionada
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST
IC	Insuficiência cardíaca
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina II
IR	Insuficiência Renal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LRA	Lesão Renal Aguda
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PCRus	Proteína C Reativa Ultrassensível
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Supression using Integrilin (epitifibatide)
rtPA	Ativador Tecidual do Plasminogênio Recombinado
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RM	Revascularização do Miocárdio
ROC	Receiver Operating Characteristic (curva ROC)
RX	Radiografia
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SK	Estreptoquinase
SST	Supradesnivelamento do Segmento ST
UCO	Unidade Coronária
TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
TIMI III B	Trombolysis in Myocardial Infarction IIIB

TPSV	Taquicardia Paroxística Supraventricular
TV	Taquicardia Ventricular
TVS	Taquicardia Ventricular Sustentada
VE	Ventrículo Esquerdo

Lista de símbolos

- > Maior que
- < Menor que

Lista de Figuras

FIGURA 1 – Incidência de IAM nos departamentos de emergência.....	19
FIGURA 2 – ESCORE GRACE.....	22
FIGURA 3 – ESCORE TIMI.....	22
FIGURA 4 – Critérios de risco mandatórios para uma estratégia invasiva na SCASSST.....	24
FIGURA 5 – Relação entre níveis de troponina e mortalidade.....	26
FIGURA 6 - Especificações do kit de troponina I utilizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	27

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes do estudo.....	36
Tabela 2 – Comparação entre estratificação de risco adotada, procedimentos de revascularização e desfechos clínicos de acordo com níveis de troponina.....	39

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Curvas de KM para sobrevida de acordo com níveis de troponina.....	40
Gráfico 2: Curvas de KM para sobrevida livre de IAM (ou reinfarto) de acordo com níveis de Tnl.....	41
Gráfico 3: Curvas de KM para desfecho composto (óbito ou IAM/reinfarto) de acordo com níveis de Tnl.....	42

Resumo

Tapias Filho, AH. Impacto Prognóstico da Troponina I por Definição Universal de Infarto do Miocárdio versus Ponto de Corte de Melhor Acurácia em Síndromes Coronarianas Agudas [dissertação]. São Paulo. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2021.

Racional: O diagnóstico de SCA e a estratificação de risco contemporâneos são fundamentais para o manejo apropriado visando à redução da mortalidade e eventos isquêmicos recorrentes, tanto na fase aguda quanto após alta hospitalar. A Definição Universal de Infarto do Miocárdio recomenda a detecção de curva ascendente/ou descendente de troponina com ao menos 01 valor acima do limite superior do percentil 99. Objetivos: Avaliar se há diferenças significantes na ocorrência de óbito e infarto agudo do miocárdio (IAM) na fase hospitalar e até 30 dias entre os pacientes sem elevação de troponina ($<0,034$ ng/mL), pacientes com mínima elevação de troponina [acima do percentil 99 ($>0,034$ ng/mL e $<0,12$ ng/mL)], e pacientes com maiores elevações de troponina [acima do ponto de corte para IAM pelo kit de troponina ($>0,12$ ng/mL)]. Avaliar o impacto clínico dos níveis de troponina na realização de estratégia invasiva e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica na fase hospitalar. Resultados: Foram avaliados 494 pacientes com diagnóstico confirmado de SCA. Valores de Tnl $>$ percentil 99 porém abaixo do ponto de corte para o kit local, assim como valores maiores (acima do ponto de corte), foram associados à maior incidência do desfecho composto ($p<0,01$) e de revascularização percutânea ou cirúrgica ($p<0,01$), sem diferença significante em mortalidade até 30 dias. Conclusões: Valores de troponina minimamente elevados acima do percentil 99 como proposto pela Definição Universal de IAM estabelecem impacto prognóstico e identificam pacientes com maior probabilidade de benefício com estratificação invasiva e procedimentos de revascularização coronária.

Palavras-chave: Troponina I. Síndrome coronariana aguda. Revascularização miocárdica.

Abstract

Tapias Filho, AH. Prognostic Impact of Troponin I by Universal Definition of Myocardial Infarction versus Best Accuracy Cutoff Value in Acute Coronary Syndromes [thesis]. São Paulo. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2021.

Rationale: The ACS diagnosis and its contemporaneous risk stratification are essential to appropriate management aiming at reducing mortality and recurrent ischemic events, both early as well as after hospital discharge. The Universal Definition of Myocardial Infarction recommends the detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile upper reference limit. **Objectives:** To assess whether significant differences in terms of inhospital and at 30 day death and acute myocardial infarction (MI) rates occur between patients without troponin elevation ($<0,034$ ng/mL), those with mild troponin elevation [above 99th percentile ($>0,034$ ng/mL e $<0,12$ ng/mL)], and those with troponin elevation above the MI cut-off threshold of the troponin assay ($>0,12$ ng/mL)]. To assess the clinical impact of troponin levels on invasive management and subsequent requirement of coronary revascularization procedures during hospitalization. **Results:** We evaluated 494 patients with confirmed ACS diagnosis. Troponin values $> 99^{\text{th}}$ percentile and below the cut-off threshold, as well as troponin values above the cut-off limit, were associated with higher incidence of composite endpoint of death and MI ($p<0,01$) and percutaneous or surgical revascularization procedures ($p<0,01$), however, no significant difference was observed in mortality up to 30 days). **Conclusions:** Mild elevation in cardiac troponin above the 99th percentile as proposed by the Universal Definition criteria yield prognostic impact and identify patients with high likelihood of deriving benefit from invasive stratification and coronary revascularization procedures.

Key words: Troponin I. Acute Coronary Syndromes. Myocardial revascularization.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Aspectos Gerais	18
1.2 Fisiopatologia das Síndromes Coronarianas Agudas	20
1.3 Escores de Risco nas Síndromes Coronarianas Agudas	20
1.4 Estratificação Invasiva nas Síndromes Coronarianas Agudas	23
1.5 A troponina nas Síndromes Coronarianas Agudas	24
1.6 Pontos de corte para troponina nas Síndromes Coronarianas Agudas	26
2. OBJETIVOS	30
3. MÉTODOS	32
3.1 Características do estudo e aspectos éticos	32
3.2 População do estudo e local de realização	32
3.3 Critérios de Inclusão	32
3.4 Critérios de exclusão	33
3.5 Variáveis analisadas	33
3.6 Delineamento do estudo e análise estatística	34
3.7 Kit de Troponina I do IDPC	34
4. RESULTADOS	36
4.1 Características dos pacientes e eventos clínicos na fase hospitalar	36
4.2 Comparação de estratégias de manejo, desfechos clínicos e revascularização de acordo com níveis de troponina	38
5. DISCUSSÃO	44
Limitações	46
6. CONCLUSÕES	49
Considerações para Aplicabilidade	49

7. Referências Bibliográficas	51
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	62
ANEXO C - Cronograma de execução	65

1. Introdução

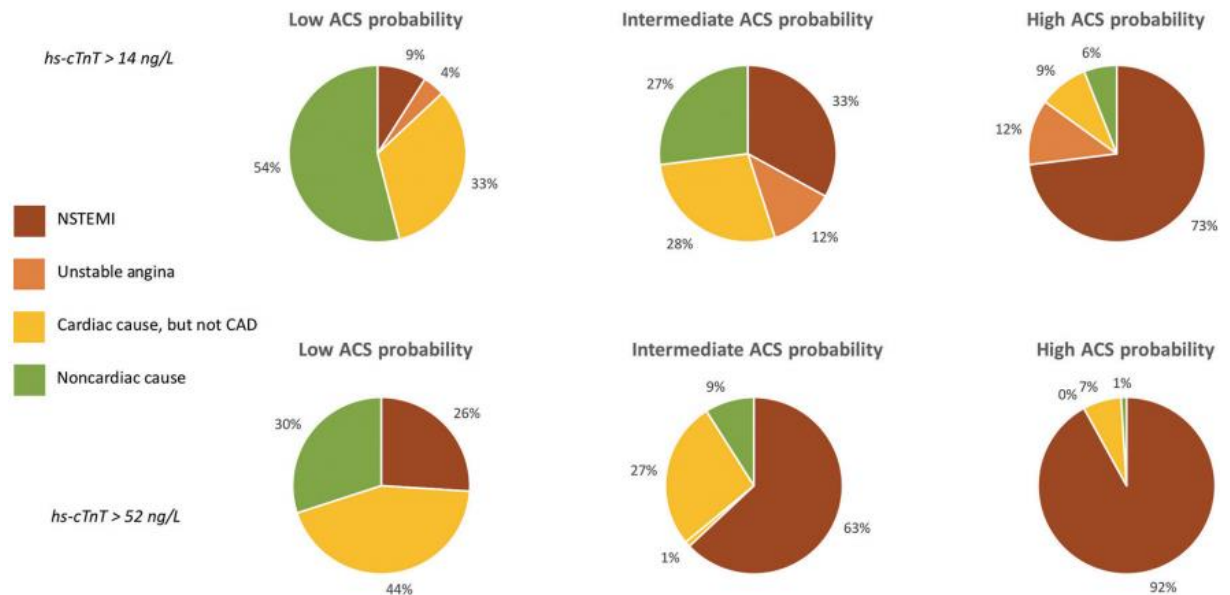
1. Introdução

1.1) Aspectos Gerais

As doenças cardiovasculares no Brasil representam as principais causas de morte na população com mais de 60 anos¹. Ao longo dos anos e com o avançar do século XX, passaram a ser a principal causa de invalidez e óbito no contexto mundial, sendo responsáveis por pelo menos a metade de todas as mortes nos países desenvolvidos e por 25% nos países em desenvolvimento^{2,3}. A medida em que houve um aumento de medidas preventivas de controle de fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, com o aumento do acesso ao tratamento e ao diagnóstico adequado das doenças cardiovasculares, o que só ocorreu em meados da década de 80 no Brasil, houve uma redução da mortalidade e morbidade da doença coronariana e cerebrovasculares, embora a taxa de morte ainda permaneça elevada no país^{4,5}.

Um dos fatos que corroboram a importância das doenças cardiovasculares e o seu manejo adequado é o de que os pacientes com sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio (IAM) correspondem a 10% de todos os atendimentos em um departamento de emergência⁶. Porém, as incidências variam conforme a probabilidade pré-teste dos pacientes que procuram atendimento médico e as características dos hospitais, ou seja, de acordo com a população referida e o volume de atendimentos cardiológicos de emergência em serviços especializados de referência (figura 1).

FIGURA 1 – Incidência de IAM nos departamentos de emergência



.Fonte: Badertscher P, *et al.* 2018 ⁶

Dentro do espectro das doenças coronarianas, as síndromes coronárias agudas (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) englobam a angina instável (AI) e o IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). Essas condições clínicas são preocupações da cardiologia e também da saúde pública, inclusive no âmbito financeiro. O custo total relacionado a SCASSST no Brasil, em 2011 foi de 3,8 bilhões de reais, incluindo custos diretos e indiretos⁷.

Devido à grande importância citada anteriormente, uma rápida identificação das síndromes coronarianas agudas é fundamental para o manejo imediato e para tomada de decisão quanto à estratificação do risco e, quando indicados, procedimentos de revascularização miocárdica. Nesse cenário, o ECG e a dosagem da troponina cardíaca, realizados de forma seriada e associados ao exame clínico são os componentes essenciais para o diagnóstico e manejo apropriados⁶.

Para se estabelecer um diagnóstico de IAMSSST é necessária uma curva ascendente e/ou descendente de marcadores de necrose miocárdica, preferencialmente a troponina cardíaca, com no mínimo 01 valor acima do percentil 99, associados a outros fatores como sintomas de isquemia, ECG com alterações sugestivas de isquemia (exceto

aquelas definidoras de IAM com supradesnivelamento ST), evidência de disfunção segmentar ou perda de miocárdio viável, ou detecção de trombo intracoronário na angiografia ou em autópsia⁸.

Entretanto, os pacientes com SCA constituem um grupo muito heterogêneo, podendo se apresentar com diferentes características clínicas, eletrocardiográficas e de biomarcadores de necrose miocárdica, possuindo uma variação prognóstica diferente⁹⁻¹⁴.

Nos dias atuais, sabemos do papel da troponina não apenas no diagnóstico das SCA, mas também no prognóstico e na identificação dos pacientes de maior risco cardiovascular, estando contemplada em escores de risco tais como o GRACE e o TIMI.

1.2) Fisiopatologia das Síndromes Coronarianas Agudas

É consenso atual que a inflamação está envolvida na fisiopatologia da aterosclerose e na instabilização da placa aterosclerótica^{15,16}. Em meados do século XX, a teoria de Virchow atribuía que a aterosclerose seria proveniente da degeneração da camada íntima do endotélio arterial. Hoje, sabemos que o endotélio atua como um órgão endócrino¹⁷⁻¹⁹. Quando este endotélio fica disfuncionante, ocorre o substrato para desenvolvimento da placa de ateroma²⁰.

Atualmente, a ruptura da capa fibrosa de uma placa aterosclerótica e a erosão superficial dessa capa fibrosa são os dois principais mecanismos envolvidos na lesão endotelial e na ocorrência da SCA²¹⁻²⁵. Tais mecanismos levam a uma lesão de cardiomiócitos, com liberação de marcadores de necrose miocárdica, sendo a troponina o mais acurado deles atualmente²¹⁻²⁵.

1.3) Escores de risco nas Síndromes Coronarianas Agudas

Devido ao fato dos pacientes com SCA constituírem um grupo heterogêneo, os escores de risco derivados de estudos observacionais transversais seriam mais adequados para aplicabilidade clínica e identificação de pacientes com risco elevado para ocorrência de eventos

cardiovasculares maiores²⁶. A predileção pelo escore GRACE (figura 2) em algumas instituições pode ocorrer por ter sido derivado e validado em pacientes não selecionados, considerados do “mundo real”, além de apresentar variáveis quantitativas contínuas, algumas excluídas de escores derivados de estudos clínicos randomizados (escore TIMI, Figura 3), e forças de associação com risco de óbito que apresentam proporcionalidade com magnitude do valor quantitativo, diferente de variáveis categóricas dicotomizadas. Tanto os escores de risco desenvolvidos a partir dos dados de ensaios clínicos (TIMI e PURSUIT) quanto de registros (GRACE) revelaram boa capacidade discriminatória em prever eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias e 01 ano, sendo que o escore GRACE foi o melhor para prever o risco de morte e IAM no seguimento tardio²⁷.

Os dois escores mais utilizados nas SCA (GRACE e TIMI) englobam a elevação de biomarcadores de necrose miocárdica, sendo a troponina o mais utilizado na prática médica, devido à sua acurácia nas SCA. É importante salientar que o escore de risco GRACE permite a utilização dos valores de troponina de forma quantitativa contínua, enquanto o escore TIMI, de modo binário (elevação ou não).

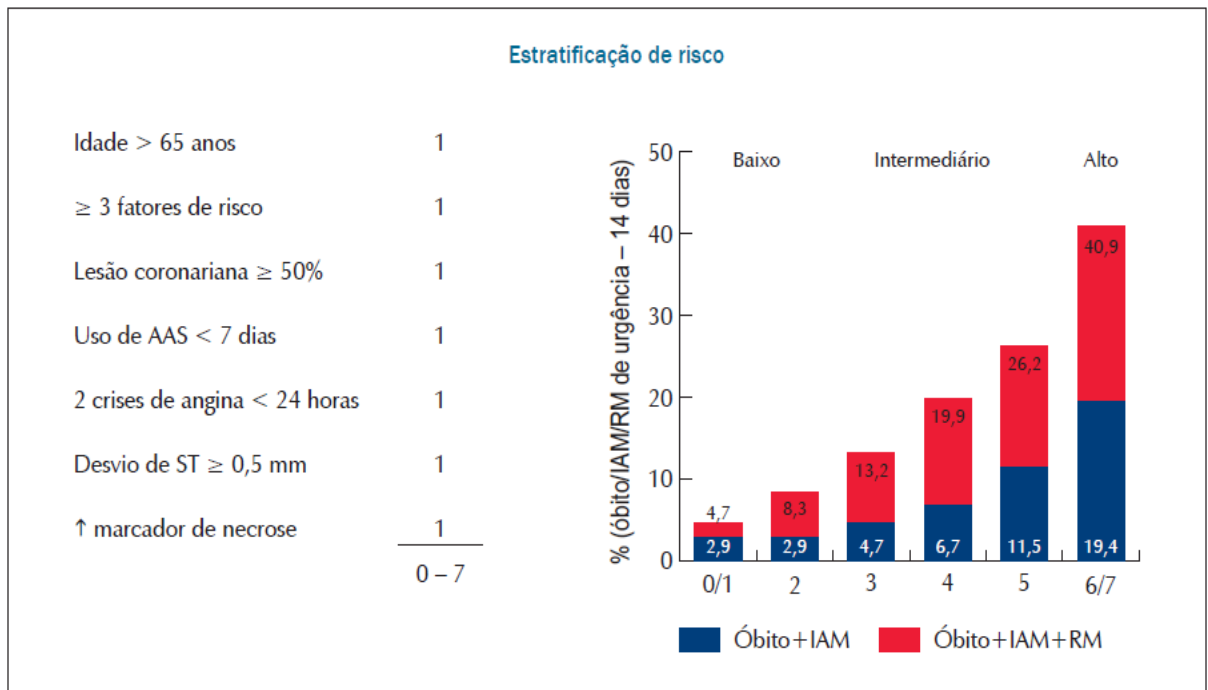
Por outro lado, apesar dos escores de risco serem recomendados como ferramentas de auxílio à estratificação do risco em SCA, não se deve utilizá-los isoladamente para estimar o curso clínico do paciente. De fato, em estudos recentes foi demonstrado que um escore GRACE elevado não é o único determinante na conduta terapêutica de um paciente²⁸.

FIGURA 2. Escore de risco GRACE

Estratificação de risco		Risco	Pontos	% Morte hospitalar
Idade (anos)	- 0-100			
Frequência cardíaca	- 0-46			
PA sistólica (mmHg)	- 58-0	Baixo	1-108	< 1
Creatinina (mg/dl)	- 1-28	Intermediário	109-140	1-3
ICC (Killip)	- 0-59	Alto	> 140	> 3
PCR na admissão	- 39			
Desvio de ST	- <u>28</u>			
Elevação dos marcadores de necrose	1 - 372			

FONTE: Nicolau JC, *et al.* 2014 ²⁶

FIGURA 3. Escore de risco TIMI.



FONTE: Nicolau JC, *et al.* 2014 ²⁶

1.4) Estratificação invasiva nas Síndromes Coronárias Agudas

Ainda há uma discussão sobre quais pacientes podem obter benefício clínico e em que intervalo de tempo com relação à realização da estratificação invasiva na SCASSST²⁹. Alguns estudos demonstram que a estratégia invasiva é o melhor preditor de sobrevida em 3 anos, independentemente da idade, em pacientes com IAMSSST³⁰. Segundo a orientação de diretrizes atuais, a análise de características clínicas dos pacientes e a utilização de escores de risco (como o escore GRACE) auxiliam na decisão sobre o tempo e a necessidade da estratégia invasiva na SCASSST⁸ (Figura 4).

Na literatura sobre o tema, em geral não há diferença entre a estratégia invasiva precoce comparada à tardia, em relação aos desfechos morte, IAM ou acidente vascular encefálico, entretanto, a intervenção precoce (nas primeiras 24 horas) reduziu significativamente o risco de isquemia refratária e parece ser superior na redução de eventos cardiovasculares maiores (incluindo mortalidade) em pacientes de alto risco cardiovascular - GRACE escore >140 pontos³¹. Vale ressaltar que, caso o indivíduo apresente elevação (curva, ou seja, injúria miocárdica aguda) de marcador de necrose miocárdica (preferencialmente troponina), este é um dos critérios mais relevantes para que se opte pela estratégia invasiva e precoce para o paciente⁸.

FIGURA 4 – Critérios de risco mandatórios para uma estratégia invasiva na SCASSST.

Very-high-risk criteria
• Haemodynamic instability or cardiogenic shock
• Recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment
• Life-threatening arrhythmias or cardiac arrest
• Mechanical complications of MI
• Acute heart failure
• Recurrent dynamic ST-T wave changes, particularly with intermittent ST-elevation
High-risk criteria
• Rise or fall in cardiac troponin compatible with MI
• Dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)
• GRACE score >140
Intermediate-risk criteria
• Diabetes mellitus
• Renal insufficiency (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
• LVEF <40% or congestive heart failure
• Early post-infarction angina
• Prior PCI
• Prior CABG
• GRACE risk score >109 and <140
Low-risk criteria
• Any characteristics not mentioned above

FONTE: Roffi M, *et al.* 2015 ⁸.

1.5) A troponina cardíaca nas Síndromes Coronárias Agudas

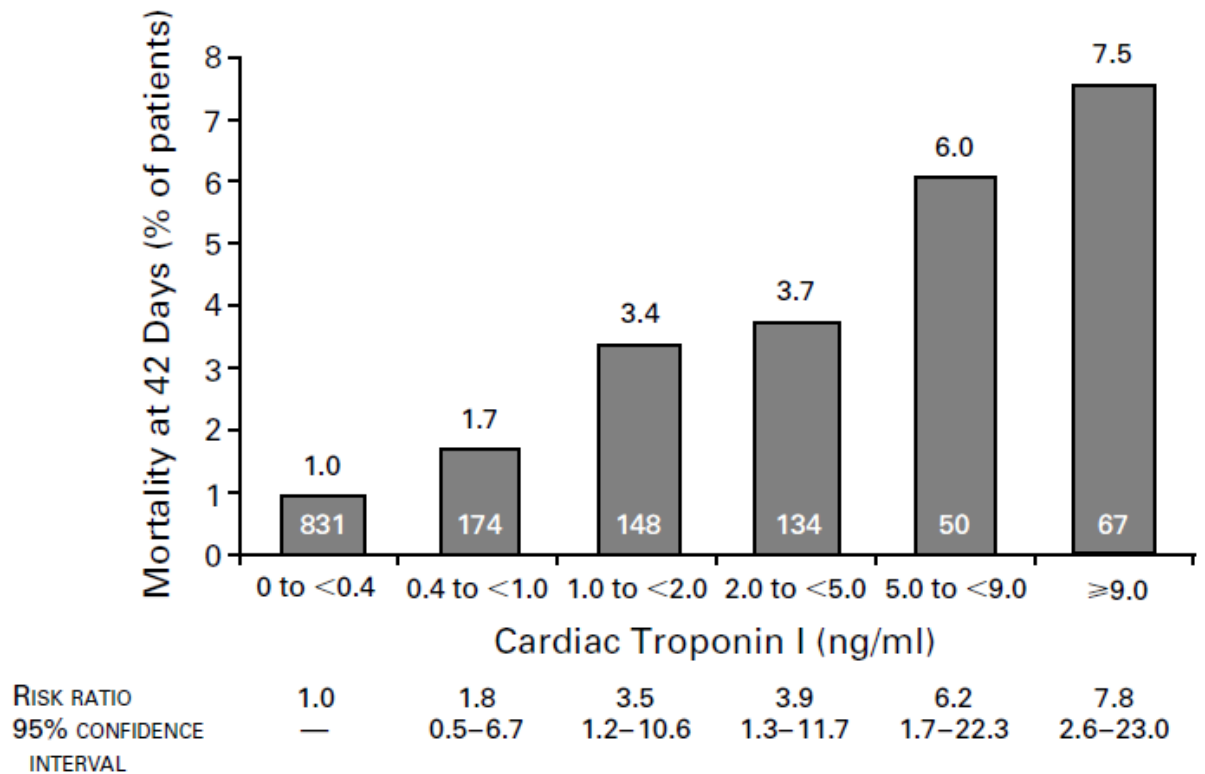
A dosagem de troponina cardíaca representa relevância maior do que apenas para o diagnóstico de IAM. Essa dosagem pode, além de estabelecer o diagnóstico de IAM dentro do contexto clínico de isquemia miocárdica aguda, estimar a extensão da necrose miocárdica e identificar os pacientes que se beneficiarão de uma estratégia invasiva precoce³². Além disso, o valor pico da troponina durante o IAM está correlacionado com a extensão do infarto e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo³³, os quais são os principais determinantes da mortalidade após um IAM³⁴. Maiores valores de troponina também mostraram correlação com doença coronária multiarterial e lesões com

maior grau de estenose (gravidade e extensão) em pacientes com diagnóstico inicial de SCASSST^{35,36}. De modo mais relevante, existe uma relação diretamente proporcional entre o valor de troponina na SCA e taxa de mortalidade (Figura 5)³⁷.

Há alguns anos, vários estudos tem demonstrado piores desfechos clínicos conforme a magnitude da elevação da troponina na SCASSST³⁸⁻⁴⁰. Todavia, embora seja observada importância em relação ao prognóstico em pacientes tratados de forma não-invasiva, o valor do pico de troponina parece ter menor importância relativa após procedimento de revascularização precoce (ou seja, quando realizada ainda na fase hospitalar)⁴¹. Alguns fatores como a gravidade e a complexidade da doença arterial coronariana, o uso prévio de aspirina e a urgência de angiografia coronária estão associados ao nível pico de troponina cardíaca na SCA⁴².

Mesmo analisando o paciente na fase de estabilização clínica após uma SCA, um exame de troponina positiva está associado à maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas, independente de outras variáveis⁴³. Pacientes com troponina elevada, particularmente com maior magnitude de elevação, apresentam maior complexidade da doença aterosclerótica coronariana e, por plausibilidade fisiopatológica, podem receber indicação de revascularização miocárdica com maior frequência em comparação aos pacientes sem elevação de troponina. Porém, vale ressaltar que não foram todos os estudos que encontraram associação entre níveis de troponina com piores desfechos clínicos^{44,45}.

FIGURA 5 – Relação entre níveis de troponina e mortalidade



FONTE: Antman EM, *et al.* 1996 ³⁷.

1.6) Pontos de corte para troponina nas Síndromes Coronarianas Agudas

Conforme recomendações de 2007 do IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) e da NACB (*National Academy of Clinical Chemistry*), valores elevados de troponina são aqueles que ultrapassam o percentil 99 obtido a partir de uma população sadia. Além disso, segundo as mesmas recomendações, o coeficiente de variação (CV) intraensaio utilizado deve ser menor do que 10%, conferindo dessa forma maior sensibilidade ao teste⁴⁶. Muitos dos ensaios de troponina disponíveis atualmente possuem imprecisão analítica. No percentil 99, apenas alguns ensaios conseguem manter um CV menor do que 10% ⁴⁷⁻⁴⁹.

Dessa forma, para se estabelecer o diagnóstico de IAM, é necessária dentre outras coisas, uma curva ascendente ou descendente de troponina, com pelo menos um valor acima do percentil 99. Porém, vários estudos demonstram que o cálculo do limite superior correspondente ao percentil 99 depende da

população de referência utilizada, variando conforme sexo, gênero, etnia, idade, dentre outros fatores^{50,51}.

Alguns estudos ressaltam a importância de se uniformizar o limite de troponina para diagnóstico de IAM em laboratórios hospitalares, a fim de aprimorar a decisão clínica, individualizar o valor para o perfil de população atendida naquele hospital, além de facilitar relatórios de desfechos primários em ensaios clínicos^{52,53}.

O kit de troponina utilizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) durante a coleta de dados para esta análise é de troponina I da fabricante *Ortho Clinical Diagnostics*, sendo o valor de 0,034 ng/ml correspondente ao limite superior de referência no percentil 99. É utilizado o kit de reagente imunodiagnóstico VITROS, para o qual o diagnóstico de IAM se estabelece com valores de troponina I superiores a 0,12 ng/ml, possuindo uma sensibilidade de 95% e especificidade de 93%, variando conforme o tempo de coleta do exame após a admissão (Figura 6). O coeficiente de variação desse ensaio no percentil 99 foi < 10%, respeitando as recomendações vigentes⁴⁷⁻⁴⁹.

FIGURA 6 - Especificações do kit de troponina I utilizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

		Hours Post Admission		
		0-6 hrs	6-12 hrs	12-24 hrs
VITROS Troponin I ES Assay (AMI cutoff = 0.120 ng/mL)	% Sensitivity	70 (86/123)	89 (78/88)	90 (43/48)
	% Specificity	96 (683/711)	94 (420/447)	94 (206/220)

Fonte: TropIES_GEM1309_WW_PT_I_10.pdf. Acessado www.OrthoClinicalDiagnostics.com

Portanto, salientamos a relevância da investigação clínica sobre a utilidade prática de adotar o critério diagnóstico de IAM pelo percentil 99, como proposto pela Definição Universal de IAM, para determinar se existem diferenças significantes em relação aos desfechos clínicos relevantes, realização de estratégia invasiva e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica, ao compararmos pacientes considerados sem elevação de troponina (<0,034 ng/mL) com aqueles que apresentam mínimas

elevações (entre 0,034 ng/mL e 0,12 ng/mL) e aqueles com níveis mais elevados (acima do ponto de corte do kit local definidos por curva ROC, no caso, > 0,12 ng/mL). Dois aspectos endossam esse racional. Primeiramente, porque há grande variabilidade entre hospitais com relação ao limiar de troponina usado para o diagnóstico de IAM, com relatos de cerca de 30% de laboratórios hospitalares seguindo as recomendações do consenso para a Definição Universal de IAM, i.e., o valor de percentil 99 para a população de referência normal. Outro aspecto refere-se ao fato dos resultados poderem variar de estudo para estudo e, desse modo, seria recomendável a confirmação no laboratório local sobre a validade do valor de *cutoff* de diagnóstico para a respectiva população.

2.Objetivos

2) Objetivos

Primário: Avaliar se existem diferenças significantes na ocorrência de desfechos clinicamente relevantes (óbito e infarto) em pacientes com SCASSST na fase hospitalar e até 30 dias do evento inicial, comparando 03 grupos com respectivas faixas de mensurações de troponina cardíaca I: pacientes sem elevações de troponina ($<0,034$ ng/mL, ou seja, abaixo do percentil 99), pacientes com mínima elevação de troponina [“nível intermediário”, acima do percentil 99 ($>0,034$ ng/mL e $<0,12$ ng/mL)], e pacientes com maiores elevações de troponina [acima do ponto de corte pelo kit de troponina ($>0,12$ ng/mL)].

Secundário: Avaliar o impacto clínico dos níveis de troponina cardíaca I, como definido no objetivo primário, em termos de indicação de estratégia invasiva e de procedimentos de revascularização miocárdica na fase hospitalar em pacientes com SCASSST.

3.Métodos

3. Métodos

3.1) Características do estudo e aspectos éticos

Estudo do tipo observacional, transversal, com avaliação prospectiva de desfechos clínicos, estratégia invasiva ou não invasiva, e procedimentos de revascularização miocárdica em pacientes com diagnóstico confirmado de SCASSST (i.e., diagnóstico diferencial para exclusão de outras causas de dor torácica ou equivalente), e admitidos na Unidade Coronária (UCO) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Todos os eventos clínicos foram pré-especificados e avaliados após coleta sistemática de informações em banco de dados da UCO, através de busca de informações em prontuários médicos e sistema eletrônico de exames laboratoriais da prática clínica diária. As indicações de estratificação de risco adicional invasivo ou não invasivo, tratamentos intra-hospitalares e Processo de consentimento informado foi obtido através de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – anexo A). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC em Abril de 2019 (anexo B).

3.2) População do estudo e local de realização

Foram analisados pacientes com diagnóstico de SCASSST, ou seja, angina instável e IAMSSST, admitidos na UCO do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, provenientes do próprio Pronto Socorro ou via regulação pelo sistema CROSS. O Instituto é um hospital terciário, público e de administração direta da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, de referência para o manejo de pacientes com doenças cardiovasculares pelo Sistema Único de Saúde, localizado na cidade de São Paulo.

3.3) Critérios de inclusão

- Idade \geq 18 anos
- Hospitalizados na UCO
- Diagnóstico de SCASSST

- O diagnóstico de IAMSSST obedeceu a pelo menos 02 dos seguintes critérios:
 - Quadro clínico sugestivo de SCA;
 - ECG demonstrando depressão do segmento ST, inversão de ondas T ou achados inespecíficos em traçados seriados;
 - Presença de curva de troponina, ascendente e/ou descendente, com pelo menos um valor acima de 0,12 ng/ml (valor para o diagnóstico de IAM no kit de troponina utilizado no IDPC).
- O diagnóstico de Angina instável obedeceu a pelo menos 02 dos seguintes critérios:
 - Quadro clínico sugestivo de SCA;
 - ECG demonstrando depressão do segmento ST, inversão de ondas T ou achados inespecíficos em traçados seriados;
 - Ausência de curva de troponina, com valores abaixo de 0,12 ng/ml (valor para o diagnóstico de IAM no kit de troponina utilizado no IDPC).

A referência para se estabelecer o diagnóstico clínico de IAM foi a *Universal Definition of Myocardial Infarction*⁵⁴, além da Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia⁸.

3.4) Critérios de exclusão

- Não consentimento para participação no estudo
- Pacientes transferidos após 48h de manejo em outro hospital para o Instituto, após o episódio inicial da SCA.

3.5) Variáveis analisadas

Analisamos as variáveis demográficas (idade, gênero), fatores de risco cardiovascular e comorbidades, medicações de uso prévio, informações do exame físico para variáveis hemodinâmicas simples não invasivas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica), classificação de Killip e Kimball, testes laboratoriais indicados e realizados como parte da prática clínica e protocolo habitual da UCO, procedimentos e tratamentos na fase hospitalar, aspectos angiográficos da anatomia coronária (quando realizada estratégia invasiva), e escores

de risco GRACE e CRUSADE. Todas estas variáveis já fazem parte do diagnóstico e manejo dos pacientes com SCASSST admitidos na UCO, portanto, não há interferência do pesquisador em termos de solicitação de exames ou indicação de procedimentos adicionais para os participantes desse estudo.

3.6) Delineamento do estudo e análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi desenvolvido em conjunto com o Laboratório de Estatística e Epidemiologia local. Utilizamos os dados de mortalidade e IAM observados em outra dissertação de mestrado conduzida na mesma unidade coronária (<https://doi.org/10.11606/D.98.2020.tde-27122019-080250>) e estimamos uma diferença relativa de taxa de eventos entre o grupo com troponina negativa e o grupo com maior nível de troponina em 50%. Especificamos um poder de 90%, erro de 5%, alfa de 5%, e estimamos 273 casos como tamanho amostral mínimo para o objetivo primário. Utilizamos testes de significância bilaterais. As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média (\pm desvio-padrão) ou mediana (com intervalo interquartil), conforme apropriado. As análises de comparações destas variáveis entre os grupos foram efetuadas por ANOVA ou por método não paramétrico (teste de Kruskal-Wallis), quando apropriado. As distribuições das variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e as respectivas comparações serão realizadas por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise dos desfechos foi conduzida com base no tempo para ocorrência do evento a partir do início da SCA, e realizada pelo método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank para significância estatística entre as curvas de distribuição de sobrevida para os eventos (óbito, infarto, e desfecho composto). Os programas estatísticos utilizados foram o sistema R e o SPSS Statistics versão 19.0.

3.7) Kit de Troponina I do IDPC

O kit de troponina utilizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) é de troponina I da fabricante *Ortho Clinical Diagnostics*, sendo o valor de 0,034 ng/ml correspondente ao percentil 99. É utilizado o kit de reagente imunodiagnóstico VITROS, para o qual o diagnóstico de IAM se estabelece com valores de troponina I superiores a 0,12 ng/ml, possuindo uma sensibilidade de 95% e especificidade de 93%.

4.Resultados

4. RESULTADOS

4.1) Características dos pacientes e eventos clínicos na fase hospitalar

Avaliamos 494 pacientes com diagnóstico confirmado de SCASSST. As principais características clínicas, escores de risco para eventos trombotico-isquêmicos e sangramentos, métodos de estratificação de risco, tratamentos e eventos clínicos estão na Tabela 1. Globalmente, os 494 pacientes foram avaliados em 03 grupos conforme as faixas de mensuração da troponina consideradas negativa [122 (24,6%)], acima do percentil 99 [63 (12,7%)] e acima do ponto de corte para o kit local [309 (62,4%)]. Pacientes com maiores níveis de troponina apresentaram maiores proporções de idosos, maior duração da dor torácica, escores de risco GRACE e CRUSADE mais elevados, menores valores de *clearance* de creatinina e de FEVE, e maior taxa de lesão renal aguda.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes do estudo.

Variável	Troponina			P-valor
	< 0,034	0,034-0,12	> 0,12	
População	122 (24,6%)	63 (12,7%)	309 (62,4%)	
Sexo masculino	81 (66,4%)	47 (74,6%)	215 (69,6%)	0,47
Idade	63,5 (55-70)	64 (59-71)	66 (59-74)	0,003
Peso	78,5 (69-87,1)	78 (68-87)	75 (66-85)	0,19
Tempo de sintomas	60 (10-292)	80 (15-741)	134 (30-489)	0,019
GRACE Admissão	99 (83-111)	102 (86-122)	120 (103-140)	<0,001
GRACE Alta	84 (70-97)	85 (70-108)	103 (88-120)	<0,001
CRUSADE	26 (19-34)	24 (19-35)	29 (19-40)	0,033
Clear, Creat. (mL/min)	77,5 (69-87)	77 (62-91)	72 (58-87)	0,024
FEVE	59 (50-62)	56 (45-63)	55 (41-60)	0,006
Antecedentes pessoais:				
AVCi	2 (1,6%)	0	4 (1,3%)	0,42
AVCh	1 (0,8%)	0	0	0,42
CRM	14 (11,4%)	9 (14,2%)	66 (21,3%)	0,03
Dislipidemia	84 (68,8%)	49 (77,7%)	194 (62,7%)	0,05
DAP	3 (2,4%)	4 (6,3%)	20 (6,5%)	0,20
HAS	97 (79,5%)	55 (87,3%)	258 (83,5%)	0,33
IR	11 (9%)	12 (19%)	69 (22,3%)	<0,01

IAM	60 (49,2%)	28 (44,4%)	172 (55,7%)	0,16
IC	14 (11,4%)	10 (15,8%)	45 (14,6%)	0,61
ATC	43 (35,2%)	20 (31,7%)	103 (33,3%)	0,91
Obesidade	35 (28,6%)	15 (23,8%)	75 (24,3%)	0,65
DM	63 (51,6%)	22 (34,9%)	142 (46%)	0,10
Tabagista	19 (15,5%)	14 (22,2%)	53 (17,2%)	0,71
Ex-tabagista	44 (36%)	24 (38,1%)	119 (38,5%)	0,71
Atividade física	16 (13,1%)	4 (6,3%)	29 (9,4%)	0,34
Medicações de uso prévio:				
AAS	96 (78,7%)	51 (80,9%)	218 (70,6%)	0,10
Clopidogrel	38 (31,1%)	12 (19%)	89 (28,8%)	0,20
Amiodarona	1 (0,8%)	4 (6,3%)	7 (2,3%)	0,07
BCCa	31 (25,4%)	15 (23,8%)	76 (24,6%)	0,98
BRA	50 (40,9%)	28 (44,5%)	109 (35,3%)	0,29
BB	80 (65,5%)	40 (63,5%)	208 (67,3%)	0,77
Diurético	39 (31,9%)	26 (41,3%)	112 (36,2%)	0,40
Estatina	92 (75,4%)	48 (76,2%)	218 (70,6%)	0,55
IECA	33 (27%)	18 (28,6%)	111 (35,9%)	0,14
Nitrato	44 (36%)	17 (27%)	101 (32,7%)	0,49
Varfarina	1 (0,8%)	1 (1,6%)	10 (3,2%)	0,36
ADO	53 (43,4%)	16 (25,4%)	120 (38,8%)	0,05
Insulina	22 (18%)	6 (9,5%)	49 (15,9%)	0,33
Medicações de uso hospitalar				
AAS	122 (100%)	63 (100%)	309 (100%)	0,37
Clopidogrel	94 (77%)	50 (79,4%)	272 (88%)	<0,01
IECA	61 (50%)	28 (44,4%)	177 (57,3%)	0,09
BRA	49 (40,1%)	24 (38,1%)	89 (28,8%)	0,05
BB oral	112 (91,8%)	55 (87,3%)	290 (93,9%)	0,15
Estatina	122 (100%)	63 (100%)	309 (100%)	0,19
Classe de Killip-Kimball:				0,08
I	117 (95,9%)	60 (95,2%)	265 (85,7%)	
II	5 (4,1%)	2 (3,2%)	32 (10,3%)	
III	0	0	5 (1,6%)	
IV	1 (0,8%)	1 (1,6%)	6 (1,9%)	
Exames complementares:				
RNM Miocárdica	4 (3,2%)	2 (3,2%)	7 (2,3%)	0,70
AngioTC coronárias	2 (1,6%)	2 (3,2%)	3 (1%)	0,25
Ecocardiograma	102 (83,6%)	51 (81%)	262 (84,8%)	0,61
Complicações:				
BAV 2º grau	0	1 (1,6%)	2 (0,6%)	0,46

Marcapasso	0	2 (3,2%)	4 (1,3%)	0,14
BIA	2 (1,6%)	1 (1,6%)	4 (1,3%)	1,0
Choque Cardiogênico	2 (1,6%)	2 (3,2%)	10 (3,2%)	0,71
LRA	9 (7,4%)	6 (9,5%)	52 (16,8%)	0,01
Hemodiálise	1 (0,8%)	2 (3,2%)	4 (7,5%)	0,10
EAP	1 (0,8%)	0	8 (2,6%)	0,40
FA	6 (4,9%)	3 (4,7%)	20 (6,8%)	0,82
PCR	3 (2,4%)	1 (1,6%)	14 (4,5%)	0,51
Reabordagem cirúrgica	0	0	2 (0,6%)	1,0
Sepse	2 (1,6%)	3 (4,7%)	18 (5,8%)	0,18
TVS	1 (0,8%)	1 (1,6%)	7 (2,3%)	0,78
FV	3 (2,4%)	1 (1,6%)	4 (1,3%)	0,66
Sangramento no sítio de punção	7 (5,7%)	7 (11,2%)	40 (13%)	0,08

4.2) Comparação de estratégias de manejo, desfechos clínicos, e revascularização de acordo com níveis de troponina

Os grupos referentes à troponina elevada tiveram menores proporções de realização de provas funcionais (por exemplo, cintilografia de perfusão do miocárdio) e significantes taxas de estratégia invasiva e procedimentos de revascularização miocárdica. Globalmente, os pacientes foram tratados com fármacos de benefício comprovado e recomendações por diretrizes (ácido acetilsalicílico em 100% e estatinas em 100%), como demonstrado na Tabela 1.

A mortalidade global foi 3,4% sem diferenças entre os grupos, mas com incidência de IAM (ou reinfarto) 2-4 vezes maior no grupo de maior elevação de troponina, como mostrado na Tabela 2. Curvas de KM para sobrevida global entre os 03 grupos, sobrevida livre de IAM e do desfecho composto estão plotadas nos respectivos Gráficos 1-3, sem diferença estatística para mortalidade, mas com tempos estatisticamente diferentes para ocorrência de IAM ou dos eventos combinados para o grupo de maior elevação de troponina.

Tabela 2. Comparação entre estratificação de risco adotada, procedimentos de revascularização e desfechos clínicos de acordo com níveis de troponina.

Variáveis	Troponina			P-valor
	< 0,034	0,034-0,12	>0,12	
População	122 (24,6%)	63 (12,7%)	309 (62,4%)	
Cintilografia miocárdica	27 (22,1%)	8 (12,7%)	8 (2,6%)	< 0,01
Angiografia coronária	105 (86%)	58 (92,1%)	298 (96,4%)	< 0,01
ICP	35 (28,7%)	29 (46%)	180 (58,3%)	< 0,01
CRM	36 (29,5%)	20 (31,7%)	54 (17,5%)	< 0,01
Nº de enxertos coronários:				< 0,01
1	0	0	3 (1%)	
2	10 (8,2%)	6 (9,5%)	18 (5,8%)	
3	21 (17,2%)	14 (22,3%)	25 (8,1%)	
4	8 (6,5%)	0	8 (2,6%)	
Nº de stents:				
1 stent	25 (20,5%)	25 (39,7%)	118 (38,1%)	0,06
Mais de 1 stent	10 (8,2%)	4 (6,3%)	61 (19,7%)	0,07
Óbito	3 (2,4%)	2 (3,2%)	12 (3,9%)	0,87
IAM (ou Reinfarto)	7 (5,7%)	3 (4,8%)	50 (16,2%)	<0,01

Gráfico 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com níveis de troponina (teste de log-rank, $p=0,407$).

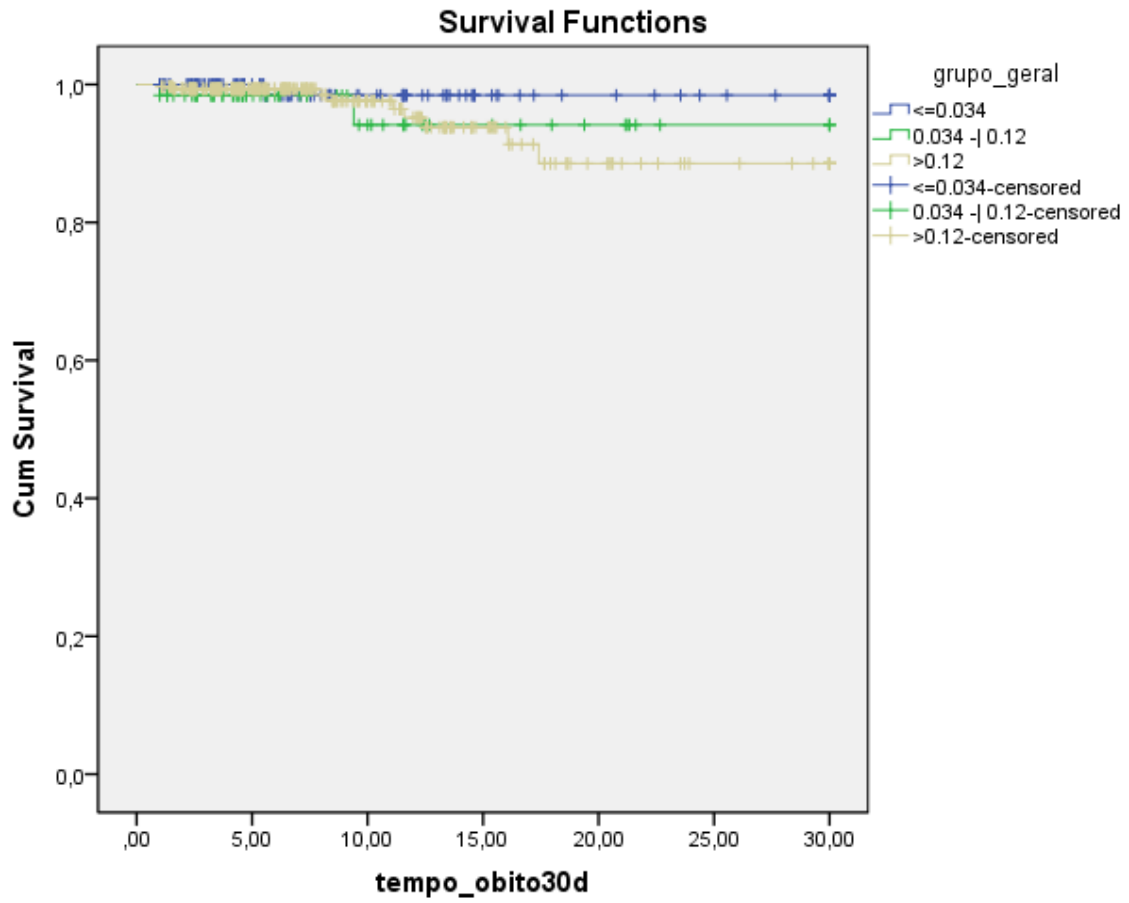


Gráfico 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de IAM (ou reinfarto) de acordo com níveis de troponina (teste de log-rank, $p=0,002$).

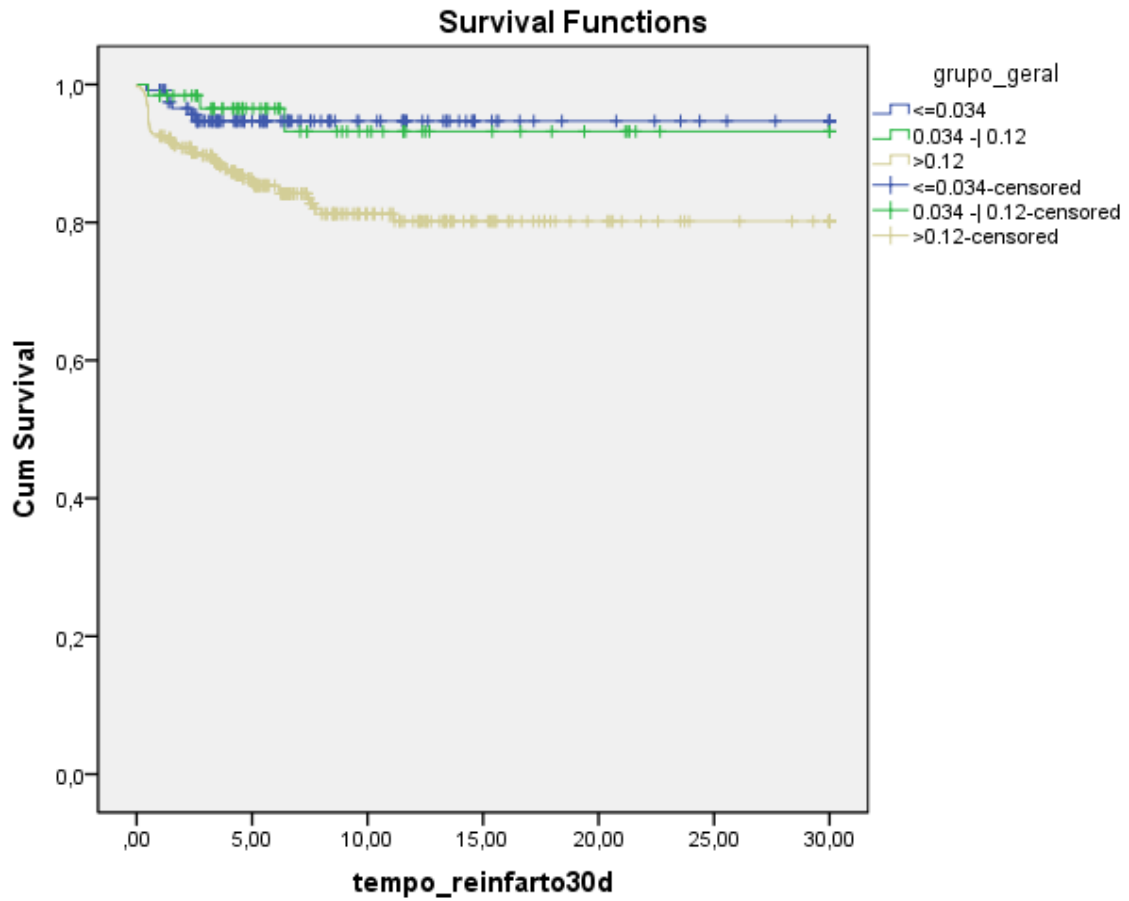
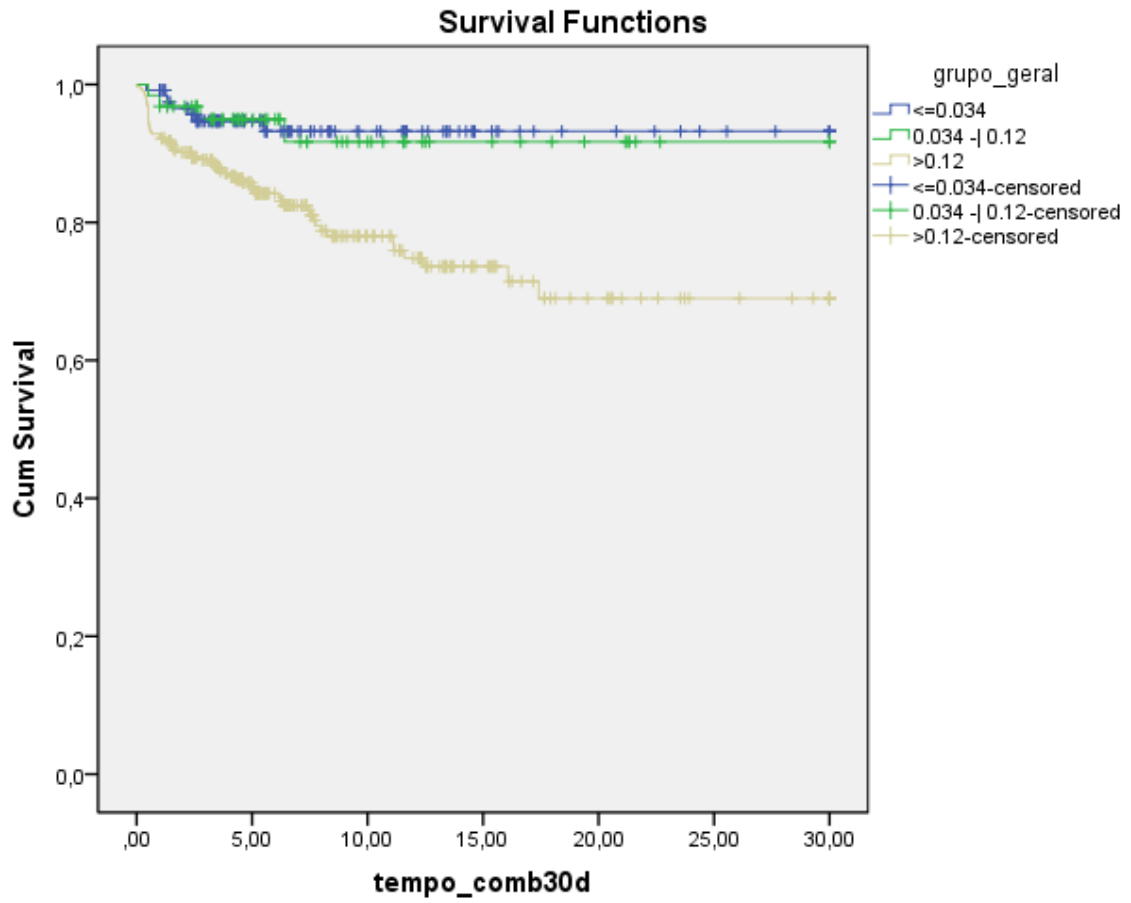


Gráfico 3. Curvas de Kaplan-Meier para desfecho composto (óbito ou IAM/reinfarto) de acordo com níveis de troponina (teste de log-rank, $p < 0,001$).



5.Discussão

5. Discussão

A DAC é uma das principais causas de óbito no país, principalmente quando analisamos os pacientes com SCA^{55,56}. Apesar do avanço propedêutico e terapêutico na SCA, ainda há elevada incidência de IAM recorrente e óbito após a alta hospitalar, com taxas que variam de 5-10% em um mês de evolução após o evento agudo e até 20% em 06 meses⁵⁷.

Devido à gravidade de uma SCA, vários escores de risco e análise de variáveis prognósticas têm sido estudados na literatura. Em relação aos biomarcadores de necrose miocárdica, a troponina é o marcador ideal por ter maior especificidade quando comparada à CKMB, sendo ela um importante marcador de prognóstico imediato e tardio na SCA, possuindo relação com a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares, fato que seria proporcional ao seu nível de elevação^{58,59}. Os pacientes que apresentam maiores valores absolutos de troponina podem apresentar risco de IAM e óbito de 20% em 30 dias, e de 25% em 6 meses de evolução após o IAM^{60,61}. Porém, devemos levar em consideração que um valor de troponina positivo pode corresponder a outro diagnóstico diferente de SCA, sendo necessário analisarmos outras características da história clínica, além de exames complementares para confirmação diagnóstica⁸.

No presente estudo, encontramos uma associação entre troponina mais elevada e uma maior necessidade de revascularização, seja percutânea ou cirúrgica. Esse fato pode ser justificado, dentre outros aspectos, por pacientes apresentarem escores de risco mais elevados, aumentando a chance de uma propedêutica invasiva durante a internação. Além disso, nos pacientes com níveis de troponina mais elevado (acima de 0,12 ng/ml) houve mais reinfarto. Tal fato está em concordância quando comparado com outros estudos em que foi demonstrada a associação do pico da troponina com maiores taxas de eventos adversos³⁷⁻⁴⁰. Vale a pena ressaltar a diferença considerável em número absoluto de reinfarto nos pacientes do grupo troponina acima de 0,12 ng/ml, mesmo em comparação com pacientes que apresentavam troponina acima do percentil 99 (0,034 ng/ml).

Ao analisarmos o desfecho óbito, observa-se que apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa, houve maior mortalidade no grupo com troponina mais elevada, corroborando com dados da literatura que evidenciam a relação entre o valor de pico de troponina e mortalidade³⁷. Algumas observações

podem explicar tal resultado. Primeiro, apesar do risco de óbito com base no escore GRACE, pela elevação de troponina, gravidade anatômica coronária, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dentre outras características de risco, os pacientes foram encaminhados para estratificação invasiva na sua maioria em cada um dos 03 grupos, recebendo tratamento de revascularização em grande proporção, embora de modo significativo quanto maior o nível de troponina. Juntamente com fármacos de comprovada efetividade na redução de eventos isquêmicos recorrentes e óbitos, esta abordagem “mais invasiva”, não apenas baseada na troponina, pode ter mitigado o desfecho composto esperado, o que pode ser corroborado pela atenuação do risco durante a fase hospitalar (redução da pontuação mediana do escore de risco GRACE entre a admissão e a alta hospitalar), portanto, relevante para uma menor ocorrência de desfechos adversos até 30 dias. Outro aspecto referente aos nossos resultados diz respeito à associação de troponina mais elevada com a revascularização miocárdica (seja cirúrgica ou percutânea), i.e., valores mais elevados de troponina foram associados ao uso de múltiplos stents ou um maior número de vasos tratados cirurgicamente, portanto, em concordância com a associação entre o valor pico da troponina e a complexidade anatômica coronária já exposta em outros trabalhos^{35,36}. É importante ressaltar que, embora a literatura estabeleça como recomendação a utilização do ponto de corte de troponina com valores acima do percentil 99, ainda há restrições na implementação desse critério da Definição Universal devido à grande variabilidade de kits da troponina I entre os hospitais e dos valores de referência entre os laboratórios, fato que dificulta a realização de estudos clínicos comparativos ou padronização de protocolos entre as diversas instituições⁵².

Quando analisamos os dois níveis de troponina propostos (0,034 ng/mL; percentil 99 e 0,12 ng/ml; ponto de corte com maior acurácia para infarto), observamos que os dois primeiros grupos se aproximam numericamente quanto à indicação de angiografia coronária, porém, com proporção significativamente maior para o grupo com maior elevação do biomarcador (86% vs 92% vs 96%, respectivamente, com $p < 0,01$). Entretanto, como salientamos nos resultados apresentados, a elevada taxa de realização de elucidação anatômica diagnóstica através da coronariografia pode ter influenciado na decisão de proceder à revascularização, seja por ICP ou por cirurgia, mesmo no grupo de elevação intermediária da troponina. Ainda, apesar da diferença de sobrevida entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de óbito entre eles.

Portanto, salientamos a relevância da investigação clínica sobre a utilidade prática de adotar o critério diagnóstico de IAM pelo percentil 99, como proposto pela Definição Universal de IAM, para determinar se existem diferenças significantes em relação aos desfechos clínicos relevantes, realização de estratégia invasiva e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica, ao compararmos pacientes com base nas faixas de troponina. Dois aspectos endossam esse racional. Primeiramente, porque há grande variabilidade entre hospitais com relação ao limiar de troponina usado para o diagnóstico de IAM, com relatos de cerca de 30% de laboratórios hospitalares seguindo as recomendações do consenso para a Definição Universal de IAM, i.e., o valor de percentil 99 para a população de referência normal. Outro aspecto refere-se ao fato dos resultados poderem variar de estudo para estudo e, desse modo, seria recomendável a confirmação no laboratório local sobre a validade do valor de *cutoff* de diagnóstico para a respectiva população.

Nosso estudo não avaliou o uso da troponina de alta sensibilidade, pois o objetivo não foi o de testar a utilidade da troponina para protocolos de “rule-in” ou “rule-out” para IAM em sala de emergência, em casos de dor torácica, particularmente em pacientes com tempo muito curto de sintomas. De modo oposto, avaliamos o papel prognóstico, a possível influência na tomada de decisão quanto às estratégias de manejo em unidade de terapia intensiva já com diagnóstico de SCA, e o potencial efeito de atenuação do risco precoce mesmo em casos sem elevação de troponina ou com mínima alteração, em comparação aos níveis mais elevados.

Limitações

Algumas limitações podem ser descritas. O tamanho amostral relativamente pequeno, o curto tempo de seguimento dos mesmos (embora dentro dos objetivos definidos de avaliação da associação entre níveis de troponina, estratégia invasiva e procedimentos de revascularização na fase hospitalar, e o impacto clínico precoce) pode reduzir o poder estatístico para detectar diferenças significantes em termos de mortalidade. Entretanto, tanto o elevado índice de angiografia coronária, mesmo nos pacientes sem elevação ou com mínima elevação de troponina, e subsequente grande proporção de revascularização coronária precoce, podem ter mitigado o risco agudo e influenciado em menor mortalidade, não sendo possível, portanto, descartar que não tenha sido observado diferença em mortalidade por realmente não ter sido ao acaso. Outro aspecto é relacionado ao fato dos dados refletirem a prática de uma instituição

de cardiologia, de ensino e pesquisa, com disponibilidade de exames invasivos quanto não invasivos, experiência histórica/volume expressivo em procedimentos de intervenção percutânea e revascularização cirúrgica, além de indicadores de desempenho, qualidade em termos de fármacos e stents coronários implantados (100% farmacológicos), e proporção elevada de cirurgia com uso da artéria torácica interna esquerda, o que pode explicar o baixo número de eventos adversos mesmo após procedimentos invasivos mais complexos, o que não é aplicável a outros centros com características e infraestruturas diferentes. Do mesmo modo, esses fatores acima podem ter interferido para indicação de estudo anatômico coronariano na maioria dos pacientes, sem associação nítida e linear conforme a magnitude do nível sérico da troponina e não necessariamente na dependência de escores de risco GRACE mais elevados. Portanto, a associação entre troponina e os desfechos, estratificação de risco e indicação de revascularização pode ser diferente em instituições não cardiológicas, sem disponibilidade de cateterismo cardiovascular. De modo específico para o escopo do projeto, a grande variedade de kits de troponina I com valores diversos para percentil 99 e para pontos de corte de maior acurácia diagnóstica podem influenciar as tomadas de decisão locais e não serem concordantes com os nossos achados. Por fim, como em todo estudo observacional, algum nível de viés de seleção, a variabilidade inerente em relação aos dados obtidos na população estudada, e por fatores de confusão não mensurados, assim como pela característica exploratória das hipóteses, salientamos que os achados e conclusões do estudo devem ser considerados como sugestivos ou indicativos, dando suporte à aplicabilidade clínica na população brasileira e contribuindo para a formulação de novas hipóteses.

6.Conclusões

6. Conclusões

Curva de troponina I acima do percentil 99 pela Definição Universal de IAM ou acima do ponto de corte de maior acurácia para IAM definido para o kit específico apresenta papel prognóstico em termos da ocorrência do desfecho composto de óbito e IAM (notadamente deste último) até 30 dias do episódio inicial de SCA. De modo adicional, os níveis de detecção de troponina agregam informação útil ao diagnóstico clínico e escores de risco na identificação de pacientes com maior probabilidade de benefício com estratificação invasiva e procedimentos de revascularização coronária, o que poderia explicar a atenuação do risco de óbito associado à elevação deste biomarcador.

Considerações para Aplicabilidade

Os resultados deste estudo adicionam informações para aplicabilidade clínica por investigar o impacto prognóstico precoce em pacientes com SCASSST de acordo com diferentes faixas de troponina cardíaca I, especificamente comparando 02 critérios diagnósticos de IAM: o nível proposto pela Definição Universal de IAM (limite superior do normal para o percentil 99) e o nível definido pelo kit da troponina utilizada (ponto de corte definido pela área sob a curva ROC de maior acurácia).

Os dados observados enfatizam o papel da estratificação de risco não linear, ou seja, a análise da detecção e da magnitude da elevação da troponina em associação com escores de risco contemporâneos e a percepção clínica. Mais ainda, entendemos que os achados dessa coorte de SCA validam as mínimas elevações da troponina (faixas intermediárias entre os dois pontos de corte) não somente em termos de diagnóstico de infarto em contexto clínico de isquemia miocárdica aguda, mas também agregam “refinamento” quanto à utilidade clínica desse biomarcador de necrose miocárdica em termos da escolha da estratégia invasiva e procedimentos de revascularização coronária apropriados, visando ao manejo clínico otimizado e à potencial redução de morbimortalidade.

Estudos adicionais seriam requeridos para avaliar se outras instituições que utilizem kits similares de troponina I, ou com dois pontos de corte como aqui avaliados, teriam os mesmos resultados em termos de tomada de decisão e desfechos clínicos.

7.Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

- 1) Schmidt MI, *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
- 2) The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life; Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2002.
- 3) Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. Cambridge MA, Harvard School of Public Health, 1996.
- 4) Mansur AP, *et al.* Tendência de Risco de Morte por Doenças Circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq. Bras. Cardiol*. 2001; 76(6): 497-503.
- 5) Mansur AP, Favaroto D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 99(2): 755-761.
- 6) Badertscher P, *et al.* Effect of Acute Coronary Syndrome Probability on Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Clin Chem*. 2018;64(3):515-525.
- 7) Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.
- 8) Roffi M, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
- 9) Calvin JE, *et al.* Risk Stratification in Unstable Angina: Prospective validation of the Braunwald Classification. *JAMA* 1995; 273(2): 136-41.
- 10) Zaacks SM, *et al.* Unstable Angina and non-Q Wave Myocardial Infarction: Does the Clinical Diagnosis Have Therapeutic Implication? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (1):107-18.
- 11) Farhi JI, Cohen M, Fuster V. The Broad Spectrum of Unstable Angina Pectoris and its Implications for Future Controlled Trials. *Am J Cardiol* . 1986; 58 (6): 547-50.
- 12) Armstrong PW, *et al.* Acute Coronary Syndromes In the GUSTO – IIb Trial: Prognostic Insights and Impact of Recurrent Ischemia. The GUSTO –IIb Investigators. *Circulation*. 1998; 98(18): 1860-8.
- 13) Antman EM, *et al.* The TIMI Risk Score for Unstable Angina/non-ST Elevation MI: A Method for prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
- 14) Almeida MC, *et al.* Comparação do perfil clínico-epidemiológico entre homens e mulheres na síndrome coronariana aguda. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(6):423-429.

- 15) Ross R. Atherosclerosis: an Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
- 16) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365–372.
- 17) Cines DB, *et al*. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-61.
- 18) Quyyumi AA. Endothelial Junction in Health and Disease: New Insights Into the Genesis of Cardiovascular Disease. *Am J. Med*. 1998; 105:325-95.
- 19) Schwartz SM, de Blois D, O'Brian ER. The Intima: Soil for Atherosclerosis and Reestenosis. *Circ Res*. 1995; 77(3):445-65.
- 20) Ross R, Glomset JA. The Pathogenesis of Atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976; 295(8): 420-25.
- 21) Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004–2013.
- 22) Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 1995; 91:2844-50.
- 23) Davies MJ, *et al*. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993 May;69(5):377-81.
- 24) Mallat Z, *et al*. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res*. 2001 Nov;89(10):930-4.
- 25) Slowik MR, *et al*. Evidence that tumor necrosis factor triggers apoptosis in human endothelial cells by interleukin-1-converting enzyme-like protease-dependent and -independent pathways. *Lab Invest*. 1997;77(3):257-67.
- 26) Nicolau JC, *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3 Supl.1):1-61.
- 27) De Araújo Gonçalves P, *et al*. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005; 26(9):865-72.
- 28) Carvalhal MC, *et al*. Behavioral Influence of Known Prognostic Markers on the Cardiologist's Decision following Acute Coronary Syndrome: the GRACE Score Paradox. *Arq. Bras. Cardiol*. [Internet]. 2019 June [cited 2020 Oct 12]; 112(6): 721-726.
- 29) De Winter R J, Tijssen J G. Non-ST-segment elevation myocardial infarction: revascularization for everyone? *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):903–905.

- 30) Puymirat E, *et al.* Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Sep;5(9):893-902.
- 31) Mehta SR, *et al*; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.
- 32) Morrow DA, *et al*; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA.* 2001;286:2405–2412.
- 33) Rao AC, *et al.* Troponin T measurement after myocardial infarction can identify left ventricular ejection of less than 40%. *Heart.* 1998;80:223–225.
- 34) St. John Sutton M, *et al.* Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation.*1994;89:68–75.
- 35) Frey N, *et al.* Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina. *Crit Care Med.* 2001 Jun;29(6):1130-6.
- 36) Jurlander B, *et al.* Coronary angiographic findings and troponin T in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000 Apr 1;85(7):810-4.
- 37) Antman EM, *et al.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335(18):1342-9.
- 38) Chin CT, *et al.* Comparison of the prognostic value of peak creatine kinase-MB and troponin levels among patients with acute myocardial infarction: a report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-get with the guidelines. *Clin Cardiol.* 2012;35:424–429. doi: 10.1002/clc.21980.
- 39) Kontos MC, *et al.* Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:958–965. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.036.
- 40) Diderholm E, *et al.* Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and

- ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J.* 2002;143:760–767.
- 41) Bagai A, *et al.* Magnitude of troponin elevation and long-term clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with and without revascularization. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Jun;8(6):e002314.
- 42) Bhatt HA, *et al.* Predictors of Peak Troponin Level in Acute Coronary Syndromes: Prior Aspirin Use and SYNTAX Score. *Int J Angiol.* 2016 Mar;25(1):54-63.
- 43) Castro LT, *et al.* Elevated High-Sensitivity Troponin I in the Stabilized Phase after an Acute Coronary Syndrome Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Highly Admixed Population: A 7-Year Cohort. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(3): 230-237.
- 44) Cannon CP, *et al.* TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879–1887.
- 45) Fuchs S, *et al.* Cardiac troponin I levels and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: the potential role of early percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1704–1710.
- 46) Romano ER. Elaboração de um escore de risco para síndrome coronária aguda em hospital terciário privado. São Paulo. Tese [doutorado] - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2013. Acessado: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/98/98131/tde-16092013-085403/es.php>
- 47) Apple FS, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007. 115: 352-355.
- 48) Apple FS, Opinion: A new season for cardiac troponin assays: its time to keep a score card. *Clin. Chem* 2009; 55: 1303-6.
- 49) Apple FS, *et al.* Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (%CV) for cardiac troponin monitoring ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 2198-200.

- 50) Agirbasli M. Universal definition of MI: Above 99 percentile of upper reference limit (URL) for hs-cTn: Yes, but which URL? *Am J Emerg Med.* 2019 Mar;37(3):510.
- 51) Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem.* 2014 Mar;60(3):455-62.
- 52) Bagai A, *et al.* Use of troponin assay 99th percentile as the decision level for myocardial infarction diagnosis. *Am Heart J.* 2017 Aug;190:135-139.
- 53) Apple FS, *et al*; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem.* 2017 Jan;63(1):73-81.
- 54) Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-53.
- 55) Volschan André, *et al.* I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2002 Aug [cited 2020 Oct 17]; 79(Suppl 2): 1-22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2002001700001&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2002001700001>.
- 56) Ministério da Saúde do Brasil – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS): <http://tabnet.datasus.gov.br>.2004.
- 57) Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: Unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ.* 2003;326(7401):1259-61.
- 58) Jaffe AS, *et al.* It's time for a change to a troponin standard. *Circulation.* 2000;102(11):1216-20.
- 59) Ohman EM, *et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1333-41.
- 60) Zimmerman J, *et al.* Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(13):1671-7.
- 61) Polanczyk CA, *et al.* Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):8-14.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: **Preditores de troponina positiva em pacientes com Síndrome coronariana sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) e o impacto na revascularização miocárdica**

Investigadores Principais: Dr. Antonio Haddad Tapias Filho
 Prof. Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira
 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
 São Paulo, SP, Brasil.
 Tel: (11) 5085 6300 /6301

Introdução, Finalidade da Pesquisa e Riscos Potenciais

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, que é uma maneira de coletar informações sobre fatores de risco cardiovascular, resultados de exames laboratoriais habitualmente realizados na prática clínica, procedimentos e tratamentos prévios e utilizados na fase hospitalar. Além dessas informações, especificamente nesta pesquisa, vamos avaliar os fatores que predizem troponina positiva (“marcador de lesão cardíaca”, que são proteínas liberadas das células do coração quando ocorre um infarto) e o valor ou impacto clínico dessa elevação na indicação e benefícios com

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	<i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i>

algum procedimento de revascularização miocárdica (angioplastia com implante de um STENT coronário, ou seja, uma prótese metálica para manter uma ou mais artérias do coração garantindo a circulação de sangue oxigenado de modo adequado, ou uma cirurgia popularmente conhecida como “ponte de safena” ou “de mamária”, com o mesmo objetivo, habitualmente realizados quando clinicamente indicados pela equipe médica responsável pelo seu tratamento.

O objetivo primário desse projeto de mestrado é determinar se variáveis clínicas estão mais frequentemente associadas com alteração do exame da troponina durante a hospitalização de pacientes com diagnóstico clínico de uma síndrome coronariana aguda específica (conjunto de sintomas sugestivos de angina grave ou infarto, alterações ou não do traçado do exame de eletrocardiograma, e resultados de exames laboratoriais recomendados e utilizados de forma habitual na prática diária).

O objetivo secundário do mesmo é associar essas variáveis clínicas e o resultado da troponina para avaliar se podemos prever a necessidade do procedimento de revascularização descrito acima, durante a internação.

Este formulário explica a finalidade deste estudo, totalmente sem interferência na conduta adotada na Unidade Coronária, portanto, esclarecendo a ausência de riscos inerentes a esta pesquisa com relação ao tratamento a ser implementado para o seu diagnóstico, caso deseje e aceite participar, com sua ciência e consentimento para utilização dos seus dados clínicos, exclusivamente para a análise baseada nos objetivos acima descritos.

Por favor, leia este formulário cuidadosamente e faça qualquer pergunta que você possa ter. Sinta-se à vontade para discuti-lo com a equipe da Unidade Coronária e os próprios médicos pesquisadores descritos acima.

Por favor, solicite a um dos médicos envolvidos nesta pesquisa que forneça maiores esclarecimentos sobre alguma coisa que você não tenha entendido ou sobre algo que você gostaria de ter mais conhecimento/entendimento. Certifique-se de que todas

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	<i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i>

suas perguntas sejam respondidas até que você fique satisfeito com as respostas, antes de decidir participar ou não deste estudo.

Procedimentos Envolvidos na Pesquisa

Não há qualquer procedimento adicional aos já usualmente adotados na prática clínica em casos de síndrome coronariana aguda. Os participantes deste estudo serão tratados com todos os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis e de consenso cardiovascular empregados nesta Instituição, independentemente de serem participantes ou não desta pesquisa.

Cabe a você decidir participar ou não deste estudo. Se você decidir participar, você receberá 01 via deste termo de esclarecimento para seus arquivos, após sua assinatura e do médico pesquisador.

Benefícios Potenciais

Você pode ou não beneficiar-se diretamente com a participação neste estudo. Sua participação pode ajudar outras pessoas com diagnóstico similar, através de informações úteis que serão analisadas ao final da coleta total dos dados mencionados anteriormente.

Publicações

Os resultados obtidos com este estudo podem ser apresentados em sessões científicas de pesquisa, incluindo apresentações em forma oral, pôsteres e publicações. Quando os resultados deste estudo forem publicados, sua identidade ou qualquer dado referente a ela não serão revelados, assim como em nenhuma fase do estudo.

<p>Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido</p>	<p><i>Iniciais do participante</i></p>	<p><i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i></p>
---	---	--

Riscos potenciais

O seguinte estudo apresenta o risco potencial de perda do sigilo de dados do prontuário, porém os pesquisadores declaram que os dados coletados serão transcritos para o banco de dados já existente e em operação diária, imediatamente após serem adquiridos, e ressaltam que tal banco de dados é de acesso restrito pela equipe da Unidade Coronária desse Instituto, sendo protegido por senha, reduzindo os riscos de perda do sigilo das informações e respeitando a privacidade/confidencialidade.

Confidencialidade

Todas as informações relacionadas a este estudo permanecerão não identificadas. Os pesquisadores somente terão acesso aos dados (informações) derivados deste estudo e outros registros somente para finalidades de pesquisa. Esses registros podem incluir seus registros médicos, tais como: diagnósticos de eletrocardiograma, resultados de exames laboratoriais, resultados de outros exames complementares realizados na instituição para esta hospitalização, tipos de medicamentos, ocorrência de eventos clínicos ou complicações eventuais ocorridos até a alta hospitalar. Os pesquisadores responsáveis irão assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização da sua participação na pesquisa, garantindo a não utilização das informações em seu prejuízo, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros (Resolução CNS nº 466/2012, item III.2.i).

Ao assinar este formulário de consentimento, você está concordando em permitir que os médicos pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa examinem seus registros médicos. Seu nome será mantido confidencial até onde for permitido por lei, e você não será identificado pessoalmente em nenhuma apresentação ou relatório que trate desta pesquisa. Quando os resultados do estudo forem publicados, sua identidade não será revelada.

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	<i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i>

Ao assinar este formulário, eu confirmo que:

Li as informações apresentadas na carta de informações sobre esta pesquisa, que será conduzida pelos Drs. Antonio Haddad Tapias Filho e Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre meu envolvimento neste estudo e de receber detalhes adicionais que eu solicitei.

Eu compreendo os requisitos para participação neste estudo de pesquisa.

Eu fui informado sobre a ausência de riscos e potenciais benefícios, diante da minha participação neste estudo de pesquisa.

Eu recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido, devidamente assinada, datada, rubricada após minha concordância voluntária em participar desse estudo.

Nome do participante da pesquisa:

_____ : _____
Assinatura do Participante da pesquisa Data Hora

Nome da testemunha (se necessário):

_____ : _____
Testemunha (se necessário) Data Hora

<p>Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido</p>	<p><i>Iniciais do participante</i></p>	<p><i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i></p>
---	---	--

Nome do investigador:

Antonio Haddad Tapias Filho

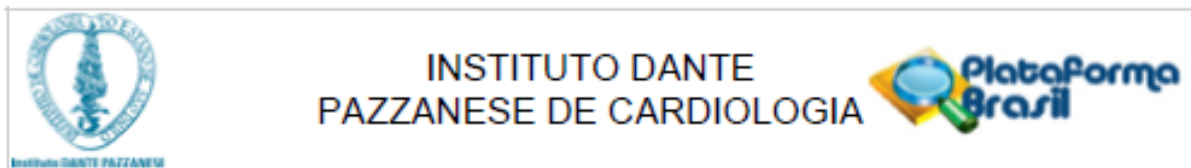
Assinatura do Investigador

Data

_____:_____
Hora

Iniciais do pesquisador que realizou a discussão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido	<i>Iniciais do participante</i>	<i>Iniciais da testemunha (se aplicável)</i>
--	--	---

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preditores de troponina positiva em pacientes com Síndrome coronariana sem supradesnivelamento do segmento ST e o impacto na revascularização miocárdica

Pesquisador: ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11517419.0.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.287.541

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP:4940/2019

Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA:800

Duração do estudo:29/04/2019 à 04/05/2020

O projeto em questão é um estudo observacional, transversal, que obterá dados de forma prospectiva e retrospectiva, de pacientes com síndrome coronária aguda sem supra de ST, internados na unidade coronária desta instituição. A presente submissão corresponde a uma resposta de pendência relacionada à submissão anterior.

Objetivo da Pesquisa:

-Identificar variáveis associadas de modo independente com a curva de troponina dos pacientes.

-Avaliar o impacto da troponina positiva na predição de ocorrência de revascularização do miocárdio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Como se trata de estudo observacional, não há intervenção relacionada ao projeto. Os riscos se relacionam apenas à perda de sigilo de dados dos pacientes.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 3.287.541

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo ligado à pós-graduação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com pendência gerada, os pesquisadores apresentaram TCLE reformulado, com páginas numeradas, e informando ao sujeito de pesquisa o risco potencial de perda de sigilo dos dados, bem como as medidas para mitigar esse risco.

Os demais termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas com a reformulação do TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, após análise das pendências manifesta-se pela aprovação do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1288491.pdf	18/04/2019 14:39:29		Aceito
Outros	carta_resposta_ao_CEP.pdf	18/04/2019 14:33:07	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	18/04/2019 14:32:47	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	dados_cadastrais.pdf	10/04/2019 09:58:04	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	centros_participantes.pdf	10/04/2019 09:57:33	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	recrutamento.pdf	10/04/2019 09:56:53	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	declaracao_responsabilidade.pdf	10/04/2019 09:56:00	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	10/04/2019	ANTONIO HADDAD	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.287.541

Outros	confidencialidade.pdf	09:55:17	TAPIAS FILHO	Aceito
Outros	lattes.pdf	10/04/2019 09:52:36	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.PDF	10/04/2019 09:52:14	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	10/04/2019 09:45:52	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	mestrado_pesquisador_orientador.pdf	10/04/2019 09:45:37	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_realizacao_estudo.pdf	10/04/2019 09:44:14	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	09/04/2019 20:17:26	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Brochura Pesquisa	Mestrado.docx	09/04/2019 20:17:10	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	02/04/2019 23:05:59	ANTONIO HADDAD TAPIAS FILHO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 26 de Abril de 2019

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6ª andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

ANEXO C – Cronograma de execução

ETAPA	INÍCIO	TÉRMINO
Submissão ao Comitê de Ética e aprovação do projeto	Abril 2019	Abril 2019
Coleta de dados	Mai 2019	Janeiro 2020
Pesquisa Bibliográfica	Janeiro 2020	Abril 2020
Análise dos dados	Abril 2020	Novembro 2020
Desenvolvimento do manuscrito da dissertação	Abril 2020	Fevereiro 2021
Revisão do manuscrito	Janeiro 2021	Fevereiro 2021