

Troponina como Indicador de Gravidade Angiográfica em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível de Segmento ST

Artigo Original

Use of Troponin Level as an Indicator of Angiographic Gravity in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation.

7

Ricardo Calado Faria

Hospital Barra D'Or (RJ)

Objetivos: Avaliar se os níveis aumentados de troponina I nos pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível de segmento ST são indicadores de gravidade coronariográfica, comparar os achados coronariográficos dos pacientes com e sem elevação da troponina e correlacionar os níveis de troponina I com os seguintes achados angiográficos: número de vasos com doença coronariana obstrutiva ($\geq 70\%$), fluxo coronariano, aspecto da lesão e a presença de trombo na lesão culpada.

Métodos: Foram incluídos 90 pacientes admitidos com diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supradesnível de segmento ST, submetidos a coronariografia nas primeiras 48 horas e com dosagens séricas de troponina I nas primeiras 12 horas.

Resultados: A idade dos pacientes variou de 42 a 82 anos, com média de 61,9 anos. Sessenta pacientes (66,7%) eram do sexo masculino. Os níveis de troponina I estavam elevados em 27 pacientes (30%), ao passo que 63 pacientes (70%) apresentaram níveis dentro dos valores normais. Não foi observada lesão coronariana obstrutiva ($\geq 70\%$) em 21 pacientes (23%); 20 pacientes (22%) apresentavam lesão em uma artéria; 18 pacientes (20%) apresentavam lesão em duas artérias e 32 pacientes (35%) apresentavam lesão em três ou mais artérias.

Dentre os 69 pacientes com lesão coronariana obstrutiva, 9 (13,1%) tinham lesão tipo A, 17 (24,6%) lesão tipo B1, 26 (37,7%) lesão tipo B2 e 17 (24,6%) lesão tipo C. Em relação ao fluxo coronariano na artéria culpada, 16 (23,2%) dos pacientes tinham fluxo TIMI 0, 11 (16,1%) fluxo TIMI 1, 16 (23,2%) fluxo TIMI 2 e 26 (37,7%) fluxo TIMI 3. Foi evidenciada a presença de trombo em 5 (5,5%) do total de pacientes (1,1% apresentando níveis normais de troponina I e 4,4% níveis elevados). Não

Objectives: The aim of the study is to evaluate if elevated serum levels of troponin I indicates higher angiographic gravity in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation, comparing coronariographic findings in patients with and without high serum levels of troponin I, and correlate the troponin I levels with the following coronariographic findings: number of vessels with coronary obstructive lesion ($>70\%$), TIMI flow, lesion types and presence of thrombus in the culprit lesion.

Methods: Ninety patients admitted with acute coronary syndrome without ST-segment elevation submitted to a coronariography in the first 48 hours and with dosages of troponin I in the first 12 hours were included.

Results: The age ranged from 42 to 82 (median 61,9 years). Sixty patients were male. Troponin levels were elevated in 27 patients (30%) and 63 patients (70%) had normal levels. There was no coronary obstructive lesion ($\geq 70\%$) in 21 patients (23%), 20 patients (22%) had lesion in one artery, 18 patients (20%) had lesions in two arteries and 32 patients (35%) presented lesions in three or more arteries. From 69 patients with obstructive coronary disease, 9 (13,1%) presented lesion type A, 17 (24,6%) lesion type B1, 26 (37,7%) lesion type B2, and 17 (24,6%) lesion type C. About TIMI flow in culprit lesion, 16 (23,2%) had TIMI flow 0, 11 (16%) TIMI flow 1, 16 (23,2%) TIMI flow 2, 26 (37,7%) TIMI 3. Thrombus was found in 5,5% of the patients (1,1% didn't show high levels of troponin I, and 4,4% of the patients had high levels of troponin I).

There was no significant difference between high levels of troponin and lesion type (A, B1, B2 or C) or TIMI flow (0, I, II or III) ($p=0,17$ e $p = 0,34$, respectively). A significant correlation was found

houve diferença estatística quando se avaliou níveis elevados de Troponina I com gravidade da lesão (A, B1, B2 ou C) ou com o fluxo coronariano (TIMI 0, I, II ou III) ($p=0,17$ e $p=0,34$ respectivamente). Foi encontrado diferença estatística quando se avaliou níveis elevados de troponina e maior número de lesões obstrutivas ($p=0,02$) assim como presença de trombo ($p=0,01$).

Conclusão: A Troponina I elevada foi indicadora de gravidade angiográfica por maior frequência de trombos na lesão culpada. O presente trabalho também demonstrou maior frequência de lesões obstrutivas nesses pacientes.

Palavras-chave: Troponina, Síndrome coronariana aguda, Coronariografia

between high levels of troponin I and higher number of obstructive lesions ($p=0,02$) and the presence of thrombus ($p=0,01$).

Conclusion: High levels of troponin I was indicator of the angiographic lesion's gravity by higher frequency of thrombi in the responsible coronary lesion. This work also demonstrated higher frequency of obstructive lesions in those patients.

Key words: Troponin, Acute coronary syndrome, Coronariography

Introdução

A doença cardíaca isquêmica pode se manifestar como síndromes coronarianas agudas (SCA) que incluem a angina instável (AI), o infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de segmento ST (IAMSST) e o infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST (IAMCST). Essas síndromes apresentam um substrato anatômico comum com o mesmo mecanismo fisiopatológico: a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica, com trombose superimposta e embolização periférica em diferentes graus¹. A AI e o IAMSST, por não apresentarem elevação persistente do segmento ST, podem ser englobados em uma única síndrome, a síndrome coronariana aguda sem supradesnível de segmento ST (SCASST)².

A participação do trombo na fisiopatologia da SCA já foi demonstrada previamente em pacientes submetidos à coronariografia nas primeiras 24 horas da admissão³. A oclusão trombótica envolve vários mecanismos que ainda necessitam de melhor compreensão, dos quais sabidamente participam a placa, o endotélio, as plaquetas, fatores de ativação da coagulação e da fibrinólise e mediadores inflamatórios. Também participam fatores locais e sistêmicos, como os componentes lipídicos da placa e os níveis de lipoproteínas na corrente sanguínea além da influência de fatores hemodinâmicos, reológicos e da resposta vasoespástica entre outros⁴.

Apesar desse entendimento fisiopatológico, a avaliação clínica do paciente, o eletrocardiograma e os marcadores de injúria e necrose miocárdica continuam sendo a base para o diagnóstico das SCA⁵. O sintoma característico é a dor torácica e precordial. O eletrocardiograma (ECG) pode ser inteiramente normal, demonstrar infradesnívelamento do segmento ST, inversão de onda T e menos

frequentemente elevação transitória de ST⁶. A elevação dos marcadores de injúria e necrose miocárdica na corrente sanguínea nos pacientes com SCASST define o IAMSST. Entre os marcadores mais usados está a fração MB da creatinoquinase (CKMB) e, mais recentemente, as proteínas do complexo troponina constituído pela troponina I (TnI), troponina T (TnT) e a troponina C. A troponina I (TnI) e a troponina T (TnT) possuem melhor especificidade que a fração MB da creatinoquinase⁷⁻¹¹ e têm demonstrado valor como indicadores de eventos futuro. A troponina C não tem sido usada no diagnóstico de injúria miocárdica por apresentar a mesma sequência de aminoácidos na musculatura cardíaca e na musculatura esquelética¹².

A coronariografia tem sido recomendada principalmente nos pacientes com critérios clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais de gravidade, que podem apresentar lesões mais instáveis e com presença de trombos^{13,14}.

Metodologia

Foram avaliados, de forma retrospectiva, 90 pacientes consecutivos internados em Unidade Coronariana com SCASST, no período de setembro de 1999 a dezembro de 2000, com idade entre 42 e 82 anos (média $61,96 \pm 10,26$ anos). Houve predominância do sexo masculino 66,7% (60 casos). O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética do serviço, seguindo as normas definidas por este comitê.

Foram excluídos do estudo os pacientes que evoluíram para IAMCST nas 12 horas da admissão ou apresentaram IAMCST nas últimas 4 semanas; os pacientes que não realizaram a coronariografia por recusa ou solicitação do médico assistente e

ainda aqueles que se submeteram à coronariografia antes das primeiras 12 horas da admissão.

Para dosagem da TnI foi usado o processo de imunometria pelo teste IMMULITE Turbo Troponin I com o uso de anticorpo anti troponina-I monoclonal de rato e policlonal de cabra tamponizado. O valor de referência foi $< 0,5\text{ng/ml}$. Para dosagem da CKMB foi usado o método de química seca do laboratório Johnson, com valor de referência de 20U/L.

Foram dosados níveis séricos da CKMB e da TnI na admissão e a cada 6 horas, sendo considerado o maior valor sérico nas primeiras 12 horas. Níveis de CKMB maiores que 20U/L e TnI maiores que $0,5\text{ng/ml}$ definiam o IAMSST. O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado na admissão no setor de emergência e na unidade coronariana, após 6 horas e 12 horas da admissão, e em caso de alteração do quadro clínico.

A coronariografia foi realizada entre a 12^a e 48^a horas da admissão, seguindo uma estratégia mais invasiva da rotina do serviço em que todos os pacientes internados naquele período com SCASST eram submetidos ao estudo hemodinâmico. O exame foi avaliado por dois médicos experientes, tendo sido considerados: as lesões com 70% ou mais de obstrução, o número de vasos com lesão e o aspecto e a gravidade da lesão culpada definida como a lesão responsável pelo evento atual. O fluxo coronariano foi graduado em III, II, I, 0 como definido no estudo TIMI¹⁵ sendo o grau III quando o fluxo era normal e grau 0 quando havia obstrução total. A complexidade da lesão foi avaliada segundo a classificação da Associação Americana de Cardiologia e do Colégio Americano de Cardiologia AAC/CAC em lesão tipo A, B1, B2 e C¹⁶.

Análise estatística

Os valores obtidos foram expressos em médias \pm desvio-padrão para descrever variáveis contínuas com distribuição normal, e mediana para descrever variáveis contínuas com distribuição diferente da normal. A significância de diferenças para estes resultados entre os dois grupos foi determinada usando os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis e os testes paramétricos: t de Student e ANOVA quando indicados. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado indicativo de significância estatística.

Resultados

Foram avaliados, de forma retrospectiva, 90 pacientes consecutivos admitidos em uma unidade coronariana com SCASST. As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes se encontram na Tabela 1. Dos 90 pacientes, a maioria apresentava hipertensão arterial (63,3%) enquanto 26,7% apresentavam diabetes melitus tipo 2. Os pacientes foram tratados para AI ou IAMSST conforme decisão da rotina do serviço, sendo que na admissão 60 pacientes (66,7%) usaram heparina fracionada para a manutenção de PTT entre 2,5 e 3,5 vezes o valor normal, 29 pacientes (32,2%) usaram heparina de baixo peso molecular e em 31 (34,4%) considerados de maior risco foi indicado o uso do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa tirofiban.

Em relação à admissão, 63 pacientes (70%) foram admitidos com o diagnóstico de AI, enquanto 27 (30%) com o diagnóstico de IAMSST. O eletrocardiograma se mostrou alterado em 61 pacientes (67,8%), sendo que destes, 48 (78,7%) tinham AI enquanto 13 (21,3%) tinham IAMSST.

Quanto ao diagnóstico laboratorial, 63 pacientes (70%) tiveram a TnI negativa e em 27 pacientes (30%) a TnI se mostrou elevada, sendo que desses, 9 (33%) não apresentaram elevação concomitante da CKMB.

Vinte e um pacientes (23%) não apresentavam lesão $\geq 70\%$ na coronariografia, 20 (22%) apresentavam lesão em apenas uma artéria, 18 (20%) lesão em duas artérias e 31 (35%) apresentavam lesão em três ou mais artérias.

Dentre os 69 pacientes que apresentaram doença coronariana obstrutiva a coronariografia, em 9 (13,1%) a lesão era do tipo A; em 17 (24,6%) a lesão era do tipo B1; em 26 (37,7%) a lesão era do tipo B2, e em 17 (24,6%) do tipo C. Em relação ao fluxo coronariano na coronariografia, 16 (23,2%) tinham fluxo TIMI 0, 11 (16%) tinham fluxo TIMI 1, 16 (23,2%) tinham fluxo TIMI 2, 26 (37,7%) tinham fluxo TIMI 3. Foi evidenciado trombo em 5 (5,5%) dos 90 pacientes do estudo. Do total de pacientes 1 (1,1%) não apresentava TnI elevada, e 4 pacientes (4,4%) tinham níveis elevados de TnI.

Não houve diferença estatística quando se avaliou níveis elevados de TnI com gravidade da lesão (A, B1, B2 ou C) ou alteração do fluxo coronariano (TIMI 0, I, II, III) ($p=0,17$ e $p=0,34$ respectivamente).

Níveis elevados de TnI se correlacionaram com maior número de vasos com lesão significativa ($p=0,02$) (Figura 1) e com a presença de trombo ($p=0,01$) (Figura 2).

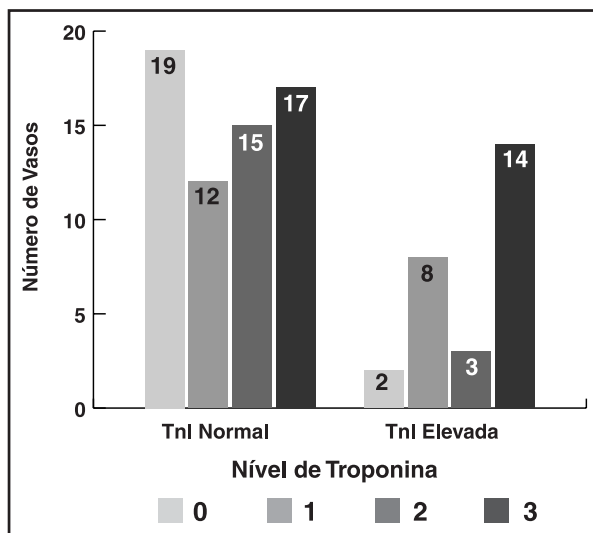


Figura 1
Número de vasos com lesão $\geq 70\%$ e níveis de TnI

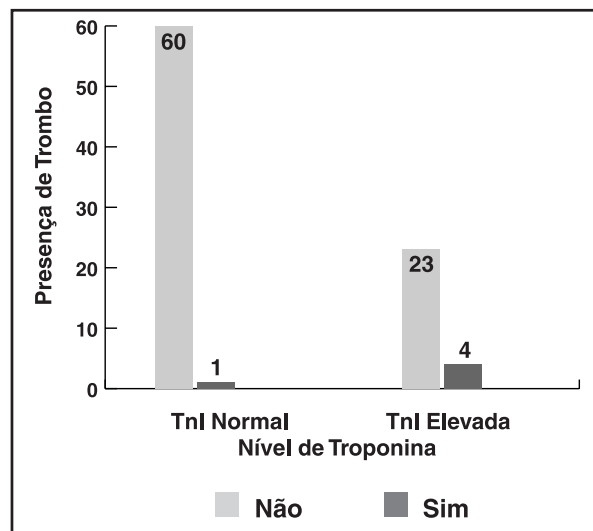


Figura 2
Presença de trombo na lesão culpada e níveis de Troponina

Tabela 1

Características demográficas, clínicas, e laboratoriais dos pacientes admitidos com SCASST

Características do grupo	Pacientes (n= 90)		
Idade	61,96 \pm 10,26 (42-82)		
Sexo masculino	60 (60,7%)		
Hipertensão arterial	57 (63,3%)		
Diabetes Melitus	24 (26,7%)		
Tabagismo	51 (56,7%)		
Dislipidemia	46 (51,1%)		
História familiar	55 (61,1%)		
IAM	20 (22,2%)		
CAT com DCA	23 (22,8%)		
CRM	15 (16,7%)		
PTCA	16 (17,8%)		
Clínica	Pacientes (n=90)	Angina Instável	IAMSST
Diagnóstico	90 (100,0%)	72 (80,0%)	18 (20,0%)
Dor na admissão	62 (68,9%)	52 (83,9%)	10 (16,1%)
Alteração de ECG	61 (67,8%)	48 (78,7%)	13 (21,3%)
Marcadores		Níveis normais	Níveis elevados
CKMB		72 (80,0%)	18 (20,0%)
TnI		63 (70,0%)	27 (30,0%)
TnI + CKMB		–	18 (20,0%)

IAM=infarto agudo do miocárdio; CAT com DCA=coronariografia com doença coronariana significativa; CRM=cirurgia de revascularização do miocárdio; PTCA=angioplastia coronariana

Discussão

A SCASST é uma manifestação da doença cardíaca isquêmica associada ao aumento de risco de morte, num nível intermediário entre a angina estável e o IAMCST. O diagnóstico da SCASST continua eminentemente clínico, eletrocardiográfico e laboratorial. A apresentação clínica mais freqüente dessa síndrome é a dor precordial¹. O eletrocardiograma tipicamente demonstra inversão da onda T (>20mm) ou depressão do segmento ST (>1mm) em duas ou mais derivações contíguas⁶.

A evidência de injúria e necrose miocárdica pode ser demonstrada pela elevação dos níveis séricos da fração MB da creatinoquinase. Mais recentemente a troponina I e a troponina T, tem sido amplamente utilizado no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com SCA com especificidade semelhantes entre si e melhores que a CKMB^{8,17,18,19}.

Nos pacientes com SCASST, a troponina correlaciona-se com a gravidade do padrão coronariográfico^{12,20}. A proposta do presente estudo foi correlacionar os níveis de troponina I nas primeiras 12 horas em pacientes com SCASST com os achados coronariográficos obtidos nas primeiras 48 horas.

Foram avaliados, retrospectivamente, 90 pacientes consecutivos. O número relativamente pequeno de pacientes e o fato de serem provenientes de uma única instituição são limitações passíveis de crítica neste estudo. Essa opção no entanto visou conhecer a experiência do grupo.

O fato de ser um estudo retrospectivo e não randomizado, cria a possibilidade de um viés de seleção, no entanto essa situação é inerente à prática clínica. Além disso, no período de inclusão dos pacientes era conduta da rotina do serviço a realização de coronariografia em todos os pacientes admitidos com SCASST, exceto se houvesse recusa do paciente ou contra-indicação ao exame.

Foi demonstrada correlação positiva da TnI elevada com a presença de trombo na lesão responsável pelo evento e com maior número de vasos com doença obstrutiva ($\geq 70\%$) ($p=0,01$ e $p=0,02$ respectivamente). Não foi evidenciada essa correlação com a gravidade da lesão angiográfica (A, B1, B2 e C) e com as alterações do fluxo coronariano (TIMI 0, I, II, III) ($p=0,17$ e $p=0,34$ respectivamente).

Antman et al¹² demonstraram que a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com SCASST que apresentavam níveis de TnI acima do valor de referência, comparados com aqueles com TnI dentro dos níveis de normalidade ($p<0,001$) e também que, cada aumento de 1ng/ml no valor de referência relacionava-se com aumento do risco de morte ($p=0,03$). Não houve diferença significativa em relação ao número de vasos ocluídos ($p=0,07$) e a presença de trombo ($p=0,13$) em pacientes com TnI $<0,4$ ng/ml ou $\geq 0,4$ ng/ml nesse estudo.

Heesch et al²¹ observaram que os pacientes com SCASST que apresentavam TnT elevada, tinham lesões mais complexas na coronariografia (lesão tipo B2 ou C) ($p<0,001$), apresentavam menos freqüentemente fluxo normal (TIMI 3) ($p<0,001$) e mais freqüentemente a presença de trombo ($p=0,001$).

Benamer et al²⁰ não encontraram maior freqüência de vasos acometidos, mas apenas a presença de trombos ($p=0,01$) nos pacientes com SCASST e TnI elevada.

Falk²² demonstrou em estudos pós-morte de pacientes que sofreram morte súbita por trombose coronariana aguda a presença de trombos com materiais de diferentes idades e microembolização periférica com oclusão de pequenos vasos e conseqüentes microinfartos. Ambrose et al²³ demonstraram lesões mais graves com placas excêntricas e bordos irregulares em pacientes que evoluíam de angina estável para angina instável. Então fica evidente a importância do aspecto coronariográfico nesses pacientes. O uso de um indicador seguro dessa gravidade, que seja de fácil e rápida mensuração, com baixo custo e não-invasivo, permite um tratamento mais agressivo e precoce nos pacientes com SCASST. O presente estudo confirmou ser a Troponina I um marcador com essas características que deve ser usado e difundido na prática clínica.

Conclusão

A elevação dos níveis de Troponina I nos pacientes com SCASST mostrou ser importante indicador de gravidade angiográfica. Pacientes com SCASST admitidos com elevação de TnI nas primeiras 12 horas representam um grupo com maior risco, necessitando possivelmente de uma abordagem mais invasiva e uma terapêutica mais agressiva.

Referências

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Task force on the management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-432.
2. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:609-616.
3. TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation*. 1993;87:38-52.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. Mechanisms of disease: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:310-18.
5. Grande P, Christiansen C, Pedersen A, et al. Optimal diagnosis in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1980;4:723-28.
6. Gazes PC, Mobly FM, Farris HM, et al. Preinfarction (unstable angina) – a prospective study – 10 year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation*. 1973;48:331-37.
7. Cummins B, Auchland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I immunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113:1333-344.
8. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83:902-12.
9. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac Troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88:101-106.
10. Apple FS, Voss E, Preese L, et al. Cardiac Troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta*. 1995;237:59-66.
11. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
12. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk for mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;31:1342-349.
13. Taeumans Y, Thérout P, Lesperance J, et al. Quantitative angiographic morphology of the coronary lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation*. 1992;85:78-85.
14. Ambrose JA, Hjemdahl-Mouser CE, Borrivo S, et al. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61:244-47.
15. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142-154.
16. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American Heart Association/ American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1993; 88:2987-3007.
17. Mair J, Larue C, Mair P, et al. Use of troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem*. 1994;40:2066-2070.
18. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88:750-63.
19. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac Troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1995;41:1266-272.
20. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J*. 2000;137:815-20.
21. Heeschen C, van den Brand MJ, Hamm CW, et al. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin status. *Circulation*. 1999;104:1509-514.
22. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;50:127-34.
23. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:472-78.