

Contribuição Relativa da Troponina Ultrasensível na Classificação de Risco pelo Timi Risk Score em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra de ST

Ultrasensitive Troponin Contribution to Risk Rating by the Timi Risk Score in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST Elevation

Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, Braulio Santos Rua, Rafael Aron Abitbol, Gunnar Glauco de Cunto Taets, Clério Francisco de Azevedo Filho, Bernardo Rangel Tura, Ricardo Guerra Gusmão de Oliveira, João Luiz Fernandes Petriz

Este artigo obteve o 3º Lugar Prêmio Jovem Cardiologista no 28º Congresso de Cardiologia da SOCERJ

Resumo

Fundamentos: O papel da troponina ultrasensível (Tus) no TIMI risk score (TRS) e na decisão clínica não foi ainda estabelecido.

Objetivo: Avaliar a contribuição relativa do dado de Tus positiva para a classificação final de risco em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) utilizando o TRS.

Métodos: Foram estudados 59 pacientes, 62% homens, idade= 64,2±9 anos, internados com SCASSST e Tus elevada. Todos realizaram cinecoronariografia (CAT). Avaliada a distribuição de risco pelo TRS nos subgrupos com ou sem lesão coronariana obstrutiva (DAC OBST) >70%. Mesma análise realizada para hipótese de Tus negativa.

Resultados: Nos 43 (73%) pacientes com DAC OBST, foram encontrados, respectivamente, 21 (48,8%), 16 (37,2%) e 6 (13,9%) pacientes com risco baixo (RB), moderado (RM) e alto (RA). Destes, 11 (25,5%) foram reclassificados, sendo 4 (9,3%) de RA para RM e 7 (16,3%) pacientes de RM para RB. Nos 16 (27%) pacientes sem DAC OBST foram encontrados, respectivamente, 4 (25%), 8 (50%) e 4 (25%) com RB, RM e RA. Destes, 10 (62,5%) foram reclassificados, sendo 2 (12,5%) de RA para RM e 8 (50%) pacientes de RM para RB. Observou-se maior prevalência (62,5% vs. 25,5%, p=0,008) de reclassificação nos pacientes sem DAC OBST.

Conclusões: A contribuição da Tus para a classificação do TRS como RM ou RA foi maior nos pacientes sem DAC OBST, sugerindo que a decisão de CAT influenciada pela Tus pode estar associada à menor prevalência de DAC OBST.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda/diagnóstico; Síndrome coronariana aguda/mortalidade; Medição de risco; Marcadores biológicos; Troponina/sangue

Abstract

Background: The role of ultrasensitive troponin (Tus) in TIMI risk scores (TRS) and clinical decisions has not been established.

Objective: To evaluate the relative contributions of positive Tus data to final risk ratings for patients with ACS NSTEMI using the TRS.

Methods: 59 consecutive patients were studied: 62% men, age=64.2±9 years, hospitalized with ACS NSTEMI and high Tus. All patients underwent coronary angiography. The risk distribution was evaluated through the TRS in subgroups with or without obstructive coronary artery disease (OCAD) >70%. A similar analysis was conducted for the negative Tus hypothesis.

Results: In 43 (73%) patients with OCAD, 21 (48.8%), 16 (37.2%) and 6 (13.9%) patients were found at low, moderate and high risks, respectively. Among them, 11 (25.5%) patients were reclassified: 4 (9.3%) from high to medium risk and 7 (16.3%) from medium to low risk. In 16 (27%) patients without OCAD, 4 (25%), 8 (50%) and 4 (25%) were found with low, medium and high risks respectively. Among them, 10 (62.5%) patients were reclassified: 2 (12.5%) from high to medium risk and 8 (50%) from medium to low risk. A higher prevalence (62.5% vs. 25.5%, p=0.008) was noted among reclassified patients without OCAD.

Conclusions: The contributions of Tus to TRS ratings as medium or high were greater among patients without OCAD, suggesting that decisions on coronary angiography influenced by the Tus may be associated with lower prevalence of OCAD.

Keywords: Acute coronary syndrome/diagnosis; Acute coronary syndrome/mortality; Risk assessment; Biological markers; Troponin/blood

Hospital Barra D'Or - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Correspondência: Bruno Ferraz de Oliveira Gomes | Av. Ayrton Senna, 2541 - Barra da Tijuca - 22775-001 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: brunoferraz@cardiol.br

Recebido em: 30/04/2011 | Aceito em: 28/10/2011

Introdução

A síndrome coronariana aguda (SCA) é a principal causa cardiovascular de internação hospitalar¹. A elevação de marcadores de necrose miocárdica é um dos critérios que caracterizam o infarto agudo do miocárdio (IAM)² e tem importância prognóstica¹. Tradicionalmente, os marcadores mais utilizados são a enzima creatinoquinase MB e a troponina, sendo esta mais específica. Com o advento de novos marcadores ultrasensíveis, houve um aumento na sensibilidade do método, porém com perda de especificidade. O valor preditivo positivo da documentação de troponina ultrasensível para o diagnóstico de infarto do miocárdio varia entre 50-77%^{3,4}.

A SCA é uma condição instável coronariana propensa a recorrências isquêmicas e outras complicações que podem levar à morte ou infarto agudo do miocárdio a curto e longo prazos. O tratamento, que inclui terapia anti-isquêmica e antitrombótica bem como várias estratégias de revascularização coronariana, é direcionado para reduzir a incidência desses desfechos. O momento e a intensidade dessas intervenções devem ser adaptados ao risco individual de cada paciente⁵.

O TIMI risk score apresenta elevado valor preditivo positivo para risco de eventos isquêmicos e mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supra de ST (SCASSST). Ressalta-se que a elevação de troponina foi variável independente no TIMI risk score⁶. Contudo, a troponina utilizada na validação do score não corresponde à tecnologia atualmente utilizada. Com a recente incorporação do método de troponina ultrasensível, há necessidade de mais esclarecimento de sua importância no contexto do TIMI risk score e no auxílio à decisão clínica.

O objetivo deste estudo é avaliar a contribuição relativa da elevação da troponina ultrasensível para a classificação final de risco em pacientes com SCASSST, utilizando o TIMI risk score.

Metodologia

Foram selecionados 59 pacientes consecutivos, admitidos na unidade coronariana de um hospital terciário com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio

sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). O diagnóstico foi definido pela documentação clínica ou laboratorial de isquemia miocárdica associada à presença de necrose miocárdica definida pela presença de troponina ultrasensível elevada, demonstrada pelo método quimioluminescência amplificada. Os pacientes realizaram cineangiocoronariografia (CAT) na fase intra-hospitalar. Utilizou-se o kit comercializado pela Johnson & Johnson (VITROS ECi) e o corte utilizado foi de 0,034.

Dos pacientes estudados, 62% eram homens, com média de idade de 64,2±9 anos. Foram excluídos do estudo pacientes com infarto prévio recente (menos de 30 dias).

A população foi classificada pelo TIMI risk score em: risco baixo, moderado e alto nos subgrupos com ou sem lesão coronariana obstrutiva grave (lesão >70%). Essa mesma classificação foi realizada considerando-se a hipótese da troponina ultrasensível negativa. Foi avaliada também a contribuição da troponina ultrasensível através do índice de reclassificação: método utilizado para avaliar a contribuição de um dado analisado em determinado escore. Esse índice consiste em aferir a soma do aumento relativo de reclassificação de risco entre os casos e os casos-controle⁷.

Quando realizada análise de proporções, o método estatístico utilizado foi o qui-quadrado não paramétrico, com nível de significância de 5%.

Resultados

Na população estudada encontraram-se 25 (42,3%), 24 (40,6%) e 10 (16,9%) pacientes com risco baixo, moderado e alto, respectivamente. Considerada a hipótese de troponina ultrasensível negativa, 21 (35,5%) pacientes foram reclassificados, sendo 6 (10,2%) de risco alto para moderado e 15 (25,4%) de risco moderado para baixo (Tabela 1).

Nos 43 (73%) pacientes com doença coronariana obstrutiva grave, foram encontrados 21 (48,8%), 16 (37,2%) e 6 (13,9%) pacientes com risco baixo, moderado e alto, respectivamente. Destes, 11 (25,5%) pacientes foram reclassificados, sendo 4 (9,3%) de risco

Tabela 1

Distribuição da população amostral de acordo com os riscos do TIMI risk score

População Geral	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Controle	25 (42,3%)	24 (40,6%)	10 (17,1%)
Hipótese	40 (67,8%)	15 (25,4%)	4 (6,8%)
Reclassificados (35,5%)		15 (25,4%) ←	6 (10,2%) ←

Mesma distribuição foi feita para a hipótese de troponina ultrasensível negativa.

Artigo Original

alto para moderado e 7 (16,3%) de risco moderado para baixo (Tabela 2).

Nos 16 (27%) pacientes sem doença coronariana obstrutiva grave, foram encontrados 4 (25%), 8 (50%) e 4 (25%) pacientes com risco baixo, moderado e alto, respectivamente. Destes, 10 (62,5%) pacientes foram reclassificados, sendo 2 (12,5%) de risco alto para

moderado e 8 (50%) de risco moderado para baixo (Tabela 3). Observou-se maior prevalência (62,5% vs. 25,5%, $p=0,008$) de reclassificação nos pacientes sem doença coronariana obstrutiva grave.

O índice de reclassificação foi elaborado a partir da tabela de reclassificação (Tabela 4) onde é considerada a probabilidade de reclassificação entre os casos e os

Tabela 2

Distribuição dos pacientes com lesão obstrutiva grave de acordo com os riscos do TIMI risk score

Com lesão obstrutiva grave	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Controle	21 (48,8%)	16 (37,2%)	6 (17,1%)
Hipótese	28 (65,1%)	13 (30,2%)	2 (4,7%)
Reclassificados (25,5%)	7 (16,3%) ←	4 (9,3%) ←	

Mesma distribuição foi feita para a hipótese de troponina ultrasensível negativa.

Tabela 3

Distribuição dos pacientes sem lesão obstrutiva grave de acordo com o risco do TIMI risk score.

Sem lesão obstrutiva grave	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Controle	4 (25%)	8 (50%)	4 (25%)
Hipótese	10 (62,4%)	2 (18,8%)	2 (18,8%)
Reclassificados (62,5%)	8 (50%) ←	2 (12,5%) ←	

Mesma distribuição foi feita para a hipótese de troponina ultrasensível negativa.

Tabela 4

Tabela de reclassificação de risco do TIMI risk score com e sem uso de troponina ultrasensível

		Distribuição de risco em pacientes com troponina ultrasensível positiva			
		Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Total
Distribuição de risco na hipótese de troponina ultrasensível negativa	Risco baixo	25 (total) 21 (casos) 4 (controles) R=84%	<u>15 (total)</u> <u>7 (casos)</u> <u>8 (controles)</u> <u>R=46,7%</u>	NA	40 (total) 28 (casos) 12 (controles) R=70%
	Risco moderado	NA	9 (total) 9 (casos) 0 (controles) R=100%	6 (total) 4 (casos) 2 (controles) R=66,7%	15 (total) 13 (casos) 2 (controles) R=86,7%
	Risco alto	NA	NA	4 (total) 2 (casos) 2 (controles) R=50%	4 (total) 2 (casos) 2 (controles) R=50%
		25 (total) 21 (casos) 4 (controles) R=84%	24 (total) 16 (casos) 8 (controles) R=66,7%	10 (total) 6 (casos) 4 (controles) R=84%	59 (total) 43 (casos) 16 (controles) R=72,9%

As linhas representam a estratificação de risco na hipótese da troponina ultrasensível negativa.

As colunas representam o TIMI risk score utilizando o dado da troponina ultrasensível positiva.

Os casos são os pacientes com doença coronariana obstrutiva grave.

Os controles são os pacientes com CAT normal.

Em negrito, encontram-se os pacientes que não foram reclassificados para um nível inferior de risco com a hipótese da troponina ultrasensível negativa.

Sublinhados, observam-se os pacientes que foram reclassificados para um nível inferior de risco (moderado para baixo) quando gerada a hipótese de troponina ultrasensível negativa. Em itálico, observa-se a reclassificação de risco alto para moderado com a hipótese de troponina ultrasensível negativa.

R=risco de doença obstrutiva grave; NA=não se aplica

casos-controle. O valor calculado foi igual a -0,458, cujo significado clínico é que a troponina ultrasensível aumenta em aproximadamente 45,8% a chance de um paciente sem doença coronariana obstrutiva grave (controle) ser classificado em um nível superior de risco.

Discussão

Na prática clínica, um teste com alta capacidade para descartar e diagnosticar corretamente o IAM é de interesse primordial. Recentemente, novos marcadores ultrasensíveis foram introduzidos possuindo limite de detecção de 10 a 100 vezes maior e cumprindo os requisitos de precisão analítica, fazendo com que o IAM possa ser detectado com mais frequência e mais precocemente em pacientes com dor torácica^{3,4}. A superioridade desses novos testes, especialmente na fase inicial do início da dor, já foi previamente demonstrado^{3,4}.

O valor preditivo negativo para IAM com uma única dosagem na admissão é 0,95% e, assim, pelo menos tão elevado como em ensaios prévios realizados apenas por medidas seriadas. Apenas pacientes com apresentação muito precoce podem escapar da detecção. Através da inclusão de uma segunda amostra, no período de 3 horas de apresentação, a sensibilidade para detecção do IAM se aproxima de 100%^{8,9}.

O aumento do risco associado aos níveis de troponina elevada é independente e aditivo para outros fatores de risco, tais como alterações no ECG em repouso ou em monitoramento contínuo, ou marcadores de atividade inflamatória¹⁰. Além disso, a identificação de pacientes com troponina elevada também é útil para a seleção do tratamento adequado no contexto do IAMSSST. Contudo, sua utilização como fator determinante na tomada de decisão quanto à estratégia inicial de estratificação não está validada.

Existem vários métodos utilizados para acessar o risco de mortalidade e eventos cardiológicos adversos em pacientes com IAMSSST, sendo que o escore GRACE apresenta a estratificação mais acurada tanto na admissão quanto na alta. Contudo, sua complexidade dificulta seu uso. Apesar de inferior ao escore GRACE, o TIMI *risk score* é de fácil utilização e apresenta elevado valor preditivo positivo para mortalidade por todas as causas, isquemia recorrente e novo infarto^{11,12}.

O registro ACUITY, que avaliou o impacto do momento da realização da estratificação invasiva em pacientes com IAMSSST, mostrou que apresentam TIMI *risk* elevado os pacientes que foram submetidos à revascularização percutânea 24 horas após a chegada ao hospital e apresentaram risco de mortalidade em

30 dias duas vezes maior, sugerindo abordagem precoce em pacientes com TIMI *risk* elevado¹³.

Alguns estudos demonstraram que pacientes com SCASSST que cursam com troponina convencional elevada têm maior mortalidade e risco clínico, com potencial maior benefício da estratégia de estratificação invasiva inicial associada à revascularização precoce¹⁴⁻¹⁷.

A elevação de troponinas não deve ser usada como critério único de decisão, porque a mortalidade intrahospitalar pode ser tão alta quanto em subgrupos com pacientes de alto risco com troponina negativa¹⁸.

O presente estudo, no entanto, demonstra que a troponina ultrasensível pode influenciar a reclassificação de risco clínico mais elevado pelo TIMI *risk score*, o que pode induzir a uma estratégia invasiva inicial. Neste estudo, cada 4 pacientes cujo CAT forneceu informação de doença obstrutiva grave, apenas 1 paciente teve a classificação de risco mais elevada, influenciada pela elevação de troponina ultrasensível. Da mesma forma, cada 7 pacientes com CAT sem doença obstrutiva grave, a troponina ultrasensível elevada influenciou a classificação em um nível superior de risco em 5 destes.

Portanto, é necessário cautela na interpretação da troponina ultrasensível elevada no contexto das SCASSST tanto na definição de risco pelo TIMI *risk score* como na potencial influência na decisão da abordagem terapêutica inicial, dado que a estratégia invasiva influenciada por esse método pode estar associada a menor prevalência de doença coronariana obstrutiva grave.

Conclusão

Nesta série de pacientes, a contribuição da troponina ultrasensível para a classificação do TIMI *risk score* como risco moderado ou alto foi maior nos pacientes sem doença obstrutiva grave, sugerindo que a decisão de CAT influenciada por esse método se associe à menor prevalência de doença obstrutiva grave.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Universitária

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

Referências

1. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr, et al. Brazilian Society of Cardiology. [Guidelines for unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction (II Edition). Arq Bras Cardiol. 2007;89(4):e89-e131.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2007;50(22):2173-95.
3. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med. 2009;361(9):858-67.
4. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;361(9):868-77.
5. Task Force Members, Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print].
6. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, 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.
7. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. Ann Intern Med. 2009;150(11):795-802.
8. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem. 2010;56(4):642-50.
9. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2011;162(1):81-8.
10. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation. 2003;108(3):275-81.
11. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. PLoS One. 2009;4(11):e7947.
12. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. Am Heart J. 2010;160(1):88-94.
13. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55(14):1416-24.
14. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, 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.
15. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med. 1999;340(21):1623-9.
16. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery diseases Investigators. Lancet. 1999;354(9180):1623-9.
17. Kleiman NS, Lakkis N, Cannon CP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, et al. Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2002;40(6):1044-50.
18. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med. 2009;122(2):107-8.