

Correlação entre Marcadores Bioquímicos e a Cineangiocoronariografia em Portadores de Síndromes Isquêmicas Agudas sem Supradesnivelamento de Segmento ST

Correlation Between Biochemical Markers and Coronary Angiography in Patients with non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes

Cynthia Karla Magalhães, Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho,
José Geraldo de Castro Amino, Mônica Nolasco
Universidade Federal do Rio de Janeiro e Cardiobarra Clínicas - Rio de Janeiro, RJ

OBJETIVO

Investigar associação entre marcadores bioquímicos (TN-I, PCRt e fibrinogênio) e achados cineangiocoronariográficos em portadores de síndrome isquêmica aguda sem supradesnivelamento de segmento ST (SIA sem supra ST).

MÉTODOS

Obtida amostra sanguínea única para dosagem dos marcadores, e cineangiocoronariografia (CINE) realizada até 72 horas da internação. Análise univariada para investigar relação dos três marcadores com os achados na CINE, no grupo com artéria responsável pela isquemia (ARI) identificada, e análise multivariada para investigar relação desses marcadores com a presença de lesão aterosclerótica instável, apenas no grupo com obstrução coronariana >50%.

RESULTADOS

Estudo prospectivo, com 84 pacientes, 65,5% do sexo masculino. No grupo onde identificou-se a ARI, os valores séricos dos três marcadores foram superiores, quando comparados aos grupos sem ARI identificada ou com coronárias normais. No grupo com ARI identificada, houve correlação entre fluxo TIMI e TN-I ($p = 0,006$), lesão aterosclerótica instável e TN-I e fibrinogênio ($p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente) e doença multiarterial e PCRt ($p = 0,0005$). Na análise multivariada, os três marcadores foram preditores independentes da presença de lesão aterosclerótica instável ($p = 0,002$, $p = 0,003$ e $p = 0,007$, respectivamente, para PCR, fibrinogênio e TN-I).

CONCLUSÃO

Em portadores de SIA sem supra ST, a dosagem sérica de TN-I, PCR e fibrinogênio nas primeiras dez horas da internação se correlacionou a achados angiográficos.

PALAVRAS-CHAVE

Síndromes isquêmicas agudas, inflamação, trombose, injúria miocárdica.

OBJECTIVE

Investigate the correlation between biochemical markers (TN-I, CRP and fibrinogen) and anatomical coronary angiographic findings in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS).

METHODS

One blood sample was obtained to test for markers, and coronary angiography was performed within the first 72 hours after hospitalization. Univariate analysis was used to search for correlations between the 3 markers and the angiographic findings in the group of patients with an identified ischemia-related artery (IRA), and multivariate analysis was performed to investigate the correlation between these markers and the presence of unstable atherosclerotic lesions solely in the group with a coronary obstruction >50%.

RESULTS

Prospective study conducted with 84 patients, 65.5% of whom were men. In the IRA-identified group, blood levels of the three markers were higher than in the groups with no IRA-identified or with normal coronary arteries. The analysis used to evaluate the IRA-identified group showed significant correlations between TIMI flow and TN-I ($p = 0.006$), unstable atherosclerotic lesions and TN-I and fibrinogen ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively), and multivessel disease and CRP ($p = 0.0005$). The multivariate analysis showed that CRP, fibrinogen and TN-I were independent predictors of unstable atherosclerotic lesions ($p = 0.002$; $p = 0.003$ and $p = 0.007$, respectively).

CONCLUSION

In NSTEMI-ACS patients, TN-I, CRP and fibrinogen blood levels within the first 10 hours after hospitalization correlated with coronary angiographic findings.

KEY WORDS

Acute coronary syndromes, inflammation, thrombosis, myocardial injury.

Correspondência: Cynthia Karla Magalhães • Av. Prefeito Dulcício Cardoso, 1350/2201 Bloco 2 - 22620-311 - Rio de Janeiro, RJ
E-mail: ckarla@cardiol.br

Recebido em 14/01/05 • Aceito em 01/06/05

A detecção de marcadores de atividade infamatória em nível elevado no sangue de pacientes com síndrome coronariana aguda tem comprovado o valor do componente inflamatório no processo de instabilização da placa de ateroma.

Existe evidência na literatura sobre a correlação entre apresentação clínica e elevação sérica de marcadores bioquímicos (de inflamação, trombose e injúria miocárdica) em pacientes portadores de síndromes isquêmicas agudas sem supradesnívelamento de segmento ST (SIA sem supra ST). Da mesma forma, também já foi demonstrada relação entre aspectos clínicos e anatomia coronariana no referido grupo de pacientes¹.

O objetivo do presente estudo é investigar relação entre níveis séricos de marcadores bioquímicos de inflamação, trombose e injúria miocárdica (proteína C reativa titulada, fibrinogênio e troponina I, respectivamente) e os achados anatômicos à cineangiografica, em grupo de pacientes admitidos na unidade de emergência com SIA sem supra ST.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa, foram incluídos, de forma prospectiva, pacientes consecutivos internados no setor de emergência, no período de novembro de 1999 a julho de 2001, com o diagnóstico de angina instável (AI) ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de segmento ST (IAM sem supra ST), que preencheram os seguintes critérios de inclusão: 1) Idade mínima de dezoito anos, ambos os sexos; mulheres em idade fértil deveriam ter um exame de beta HCG sanguíneo negativo antes da inclusão no estudo. 2) Dor torácica sugestiva de isquemia miocárdica, com até 24 horas de evolução, sendo: a) em repouso ou com mínimo esforço, prolongada (> 20 minutos) ou recorrente (> dois episódios durando pelo menos cinco minutos nas últimas 24 horas) ou b) do tipo progressiva (episódios de angina que são cada vez mais freqüentes, mais graves, mais duradouros e/ou precipitados por menos exercício).

1) Os sintomas de angina eram associados a pelo menos uma das condições a seguir: a) eletrocardiograma mostrando depressão do segmento ST maior ou igual a meio milímetro, em pelo menos duas derivações consecutivas; ou elevação transitória (< 20 minutos) do segmento ST, não excedendo 1 milímetro, em pelo menos duas derivações consecutivas; ou ainda, inversão de onda T maior ou igual a três milímetros (ou pseudonormalização > 1 milímetro da linha isoeletrica) em no mínimo três derivações consecutivas; ou b) evidência de infarto do miocárdio prévio documentado por meio de eletrocardiograma; ou c) angiografia coronariana prévia mostrando no mínimo 50% de obstrução do diâmetro luminal em pelo menos uma grande artéria coronária; ou d) revascularização miocárdica prévia documentada

com angioplastia transluminal coronária (balão, aterectomia direcional coronária, ou *stent*) ou cirurgia de revascularização miocárdica; ou e) elevação enzimática: creatinofosfoquinase fração MB de massa (CKMB massa) > 5,3 ng/ml e/ou mioglobina > 70 ng/ml.

Foram excluídos os pacientes portadores de condições que interferem na interpretação do segmento ST ao eletrocardiograma, como ritmo de marcapasso. Foram também excluídos pacientes com angina secundária a causas não-cardíacas, processos inflamatórios sistêmicos e usuários de antiinflamatórios regulares.

Realizou-se coleta única de sangue venoso periférico para testes laboratoriais através de venopunção em um dos membros superiores, de acordo com os padrões normativos internacionais², entre 6 e 10 horas (média de 8 horas) após a internação hospitalar, para a dosagem de: a) PCR titulada (nefelometria), valor de referência (VR) até 0,5 mg/dl; b) TN-I (imunofluorimetria – Opus Bhering) VR até 0,5 ng/ml; c) fibrinogênio (método de CLAUSS – metodologia automatizada baseada no consumo de trombina) VR 200 a 400 mg/dl.

Na mesma amostra foram dosados creatinofosfoquinase fração MB de massa (CKMB massa - VR até 5,3 ng/ml) e mioglobina (VR até 70 ng/ml), ambos pelo método de quimiluminescência. Tais enzimas foram também dosadas na internação hospitalar como parte do protocolo do setor de emergência.

A cineangiografica (CINE) foi realizada em todos os pacientes, durante a internação e invariavelmente até 72 horas (média 24 horas) após a internação hospitalar.

Cada estudo angiográfico foi avaliado por dois examinadores experientes, de forma independente entre si e cega em relação aos outros parâmetros analisados, à exceção do eletrocardiograma e do ecocardiograma, ferramentas de auxílio na identificação da artéria responsável pela isquemia. Em dez pacientes houve discordância entre os dois examinadores na definição do grupo angiográfico (ver descrição a seguir), e foi então realizada análise por um terceiro examinador para a determinação do referido parâmetro. As demais discordâncias angiográficas foram resolvidas entre os dois examinadores, em consenso.

Foi definida artéria responsável pela isquemia miocárdica (ARI) aquela com lesão maior ou igual a 90% da luz vascular, com correspondência de alteração segmentar ao ecocardiograma ou eletrocardiograma relacionada a esse vaso e/ou presença de instabilidade de lesão aterosclerótica.

Foi definida a presença de instabilidade da lesão aterosclerótica em face do preenchimento de no mínimo um dos três critérios a seguir: a) fluxo TIMI <3, na ARI; b) presença de trombo intracoronário na ARI (definido como defeito de enchimento vascular intracoronário); c) lesão aterosclerótica tipo Ambrose II excêntrica na ARI (esse critério isoladamente só era considerado se a obstrução fosse igual ou superior a 90% da luz vascular).

Com base na CINE, os pacientes foram divididos em três grupos: 1) Grupo I: com artéria responsável pela isquemia miocárdica identificada; 2) Grupo II: sem artéria responsável pela isquemia miocárdica identificada; 3) Grupo III: coronárias normais ou obstrução aterosclerótica < 50 % da luz vascular.

No Grupo I angiográfico foram analisados os seguintes parâmetros: identificação de ARI e fluxo distal (TIMI); presença de trombo intracoronário; presença de oclusão da ARI; presença de lesão aterosclerótica instável; número de artérias com obstrução superior a 75% da luz vascular; e classificação da lesão responsável pela isquemia, segundo Ambrose e cols.³.

No Grupo II angiográfico foram analisados o número de artérias com obstrução superior a 75% da luz vascular e a presença de lesão aterosclerótica instável.

Realizou-se avaliação dos valores séricos de TN-I, PCRt e fibrinogênio nos três grupos angiográficos e infarto foi definido laboratorialmente por mioglobina > 70 ng/ml e/ou CKMB massa > 5,3 ng/ml na internação ou na segunda dosagem (média 8 horas após internação). Vale ressaltar que neste trabalho não foi utilizada a definição laboratorial de infarto agudo do miocárdio com base na elevação isolada da troponina sérica, pois o início da inclusão de pacientes antecedeu a publicação do documento de consenso das sociedades americana e européia de cardiologia referente à redefinição dessa doença. Optou-se por não alterar o diagnóstico dos pacientes cuja alteração enzimática se restringia exclusivamente a TN-I > 0,5 ng/ml, pois dessa maneira entendeu-se que a metodologia original estaria sendo preservada.

No grupo com ARI identificada (Grupo I), foram correlacionados os valores de TN-I, PCRt e fibrinogênio com o tipo de artéria responsável pela isquemia, o fluxo TIMI, presença de trombo e/ou oclusão na artéria responsável pela isquemia, presença de instabilidade de lesão aterosclerótica e o número de vasos com lesão > 75% da luz.

Para finalizar, foi realizada análise multivariada com a intenção de investigar os três marcadores bioquímicos (TN-I, PCRt e fibrinogênio), como preditores independentes de lesão aterosclerótica instável.

Nesse sentido, foram excluídos os pacientes do Grupo III angiográfico (coronárias normais ou obstrução aterosclerótica < 50% da luz vascular), e os pacientes pertencentes aos grupos angiográficos I e II foram analisados em conjunto e subdivididos em dois subgrupos segundo a presença ou ausência de lesão aterosclerótica instável.

Vale ressaltar que para análise considerou-se TN-I positiva quando os valores eram superiores a 0,5 ng/ml e TN-I negativa para valores menores ou iguais a 0,5 ng/ml.

A análise estatística seguiu o seguinte plano: 1) descrição da amostra com apresentação da distribuição das variáveis categóricas e apresentação das variáveis contínuas por meio das suas medidas de tendência

central e dispersão. 2) Representação gráfica das variáveis contínuas e de sua distribuição pelos grupos utilizando gráficos de box plot. 3) Análise univariada por meio dos testes de Mann – Whithney e Kruskal – Wallis, de acordo com a indicação. 4) Modelo linear generalizado sobre distribuição binomial com função de link logito para avaliar multivariadamente os três marcadores, com validação cruzada e *forward stepwise* para a seleção de variáveis segundo a razão de verossimilhança. 5) Toda a estatística foi planejada para o nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%.

RESULTADOS

O presente estudo foi conduzido com 84 pacientes. A tabela 1 demonstra as características dos pacientes incluídos neste estudo.

Em relação aos marcadores bioquímicos estudados, a sua distribuição está descrita na tabela 2. Em 69% dos pacientes estudados foi possível identificar a ARI. Em quinze pacientes havia obstrução coronariana superior a 50% da luz vascular, mas não foi possível identificar a

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Características da amostra		N	%	
Pacientes incluídos		84	100,0	
idade média (anos)		61,4	-	
Sexo	Masculino	55	65,5	
	Feminino	29	34,5	
Raça	Branca	72	86,0	
	Negra	12	14,0	
IAM prévio		25	29,8	
ATC prévia		17	20,2	
CRM prévia		3	3,5	
FR aterosclerose	hipertensão arterial	60	71,4	
	Sedentarismo	54	64,3	
	Dislipidemia	39	46,4	
	história familiar	22	26,2	
	Tabagismo	22	26,2	
Diagnóstico	diabete melito	17	20,2	
	angina instável	55	65,5	
	IAM sem supra ST	29	34,5	
ECG internação	depressão segmento ST	30	35,7	
	Inversão onda T	24	28,6	
	Normal	19	22,6	
Tratamento	depressão segm ST + inversão onda T	11	13,1	
	ATC	34	40,5	
	Clínico isolado	34	40,5	
	CRM	13	15,5	
		ATC + CRM	3	3,5
IAM intra-hospitalar		4	4,8	
Óbito hospitalar		5	6	

FR- fatores de risco; ECG- eletrocardiograma; ATC- angioplastia transluminal coronária; CRM- cirurgia de revascularização miocárdica; IAM- infarto agudo do miocárdio

ARI, e onze pacientes apresentaram coronárias normais, conforme demonstrado na tabela 3.

Nos três grupos angiográficos predominou o diagnóstico de angina instável e a maior proporção de IAM sem supra ST foi encontrada no Grupo I, conforme ilustrado no quadro IV. As características angiográficas dos grupos I e II estão listadas no quadro V.

Quando comparados os grupos angiográficos entre si, foram observadas algumas diferenças significativas. Em relação à troponina I, é importante ressaltar que o Grupo I apresentou valor médio de TN-I superior aos demais grupos ($p = 0,03$). Além disso, os grupos II e III apresentaram valores médios semelhantes ($p = 0,47$). Em relação à PCRT, os valores encontrados obedeceram à ordem decrescente nos grupos I, II e III, respectivamente, com significância estatística ($p = 0,001$), e a mesma

distribuição decrescente foi evidenciada na análise dos valores de fibrinogênio entre os três grupos angiográficos também com significância estatística ($p < 0,0001$).

Quando pesquisada correlação estatística entre as variáveis angiográficas do Grupo I e os valores séricos dos marcadores bioquímicos, foram encontrados os seguintes resultados: não houve correlação estatística entre o tipo de artéria responsável pela isquemia e os valores séricos dos marcadores bioquímicos analisados, nem mesmo quando os pacientes foram alocados em apenas dois subgrupos (coronária direita e esquerda) $p = 0,36$; $p = 0,10$ e $p = 0,10$ para TN-I, PCRT e fibrinogênio, respectivamente.

Quando subdivididos os pacientes do Grupo I em dois subgrupos de acordo com o fluxo TIMI na artéria responsável pela isquemia (TIMI 3 ou TIMI < 3), foram encontrados valores significativamente mais elevados de

Tabela 2 – Marcadores bioquímicos

Marcador	Média	Mediana	Primeiro quartil	Terceiro quartil	Desvio padrão
Troponina I (ng/ml)	3,6	0,7	0,5	2,4	7,4
PCRT (mg/dl)	1,5	0,8	0,5	1,9	2,5
Fibrinogênio (mg/dl)	347,5	339,5	259,5	438,0	133,9

Tabela 3 – Distribuição segundo grupo angiográfico

Grupo angiográfico	Número de pacientes	%
I	58	69,0
II	15	17,9
III	11	13,1

Tabela 4 – Distribuição dos grupos angiográficos segundo o diagnóstico

Grupo angiográfico	Angina instável	IAM sem supra ST
I	34 (58,6 %)	24 (41,4 %)
II	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)
III	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)

Tabela 5 – Caracterização angiográfica dos grupos I e II

		G.I (58 pac) N (%)	G.II (15 pac) N (%)
ARI	TCE	2 (3,4)	-
	DA	24 (41,4)	-
	CX	17 (29,3)	-
	CD	15 (25,9)	-
TIMI ARI	0/1	13 (22,4)	-
	2	25 (43,1)	-
	3	20 (34,5)	-
Trombo ARI	sim	29 (50,0)	-
	não	29 (50,0)	-
Oclusão ARI	sim	11 (19,0)	-
	não	47 (81,0)	-
Lesão aterosclerótica instável	sim	49 (84,5)	0 (0)
	não	9 (15,5)	15 (100,0)
N.º artérias com lesão >75% luz	<3	42 (72,4)	10 (66,7)
	3 ou + ou TCE	16 (27,6)	5 (33,3)
Ambrose ARI	estenose concêntrica	3 (6,4)	-
	Tipo I excêntrica	10 (21,3)	-
	Tipo II excêntrica	32 (68,0)	-
	múltiplas irregularidades	2 (4,3)	-

ARI- artéria responsável pela isquemia miocárdica; GI- grupo I angiográfico; GII- grupo II angiográfico; TCE- tronco de coronária esquerda; DA- artéria descendente anterior; CX- artéria circunflexa; CD- artéria coronária direita

TN-I no subgrupo com fluxo TIMI < 3 na ARI ($p = 0,006$). Tal diferença não foi reproduzida para os valores de PCRt e fibrinogênio ($p = 0,09$ e $p = 0,20$, respectivamente).

Considerando-se a presença ou ausência de trombo na artéria responsável pela isquemia, não houve diferença estatisticamente significativa para TN-I, PCRt e fibrinogênio ($p = 0,08$; $p = 0,20$ e $p = 0,08$, respectivamente).

Em relação à presença ou ausência de oclusão da artéria responsável pela isquemia, também não foi observada diferença significativa nos níveis de TN-I, PCRt e fibrinogênio ($p = 0,37$; $p = 0,36$ e $p = 0,28$, respectivamente).

No subgrupo de pacientes portadores de lesão aterosclerótica instável demonstrou-se diferença significativa para os valores de TN-I e fibrinogênio (valores superiores) quando comparados aos pacientes do mesmo Grupo I angiográfico, porém sem instabilidade de lesão ($p = 0,02$ e $p = 0,01$ respectivamente). Entretanto, não se observou diferença significativa entre os subgrupos para os valores de PCRt ($p = 0,38$).

Com relação à presença de lesão multiarterial (três ou mais artérias ou TCE com lesão > 75% da luz), foram evidenciados valores de PCRt significativamente mais elevados que aqueles do subgrupo de pacientes com menos de três artérias com lesão > 75% da luz ($p = 0,0005$). Para a TN-I e o fibrinogênio não houve diferença significativa entre esses dois subgrupos ($p = 0,8176$ e $p = 0,6911$, respectivamente).

Foram reunidos os pacientes dos grupos angiográficos I e II e classificados segundo a presença de lesão aterosclerótica instável, e encontrou-se 67,1% de portadores da referida instabilidade de lesão, cabendo ressaltar que os pacientes do Grupo III angiográfico não foram incluídos nessa análise por possuírem coronárias normais (tabela 6).

Vale lembrar que o grupo sem lesão instável foi composto pelos quinze pacientes do Grupo II angiográfico e nove pacientes do Grupo I que não possuíam lesão aterosclerótica instável. Os 49 pacientes portadores de lesão instável faziam parte do grupo com ARI identificada.

Para verificar quais os marcadores preditores de lesão aterosclerótica instável, procedeu-se a análise multivariada, quando foram analisados a PCRt, o fibrinogênio e a TN-I.

Na análise multivariada foi observado que são fatores independentes de lesão aterosclerótica instável o nível sérico de PCRt, o nível sérico de fibrinogênio e a informação se a TNI é positiva ou não, ou seja,

Tabela 6 – Divisão dos pacientes dos grupos I e II segundo a presença de lesão aterosclerótica instável

Presença de lesão aterosclerótica instável	Número de pacientes	%
Sim	49	67,1
Não	24	32,9

quanto maiores os níveis de PCRt e fibrinogênio, maior a probabilidade de presença de lesão aterosclerótica instável e quando a TN-I é positiva (> 0,5 ng/ml), é maior a probabilidade de presença de lesão instável, quando comparada a TN-I negativa (menor ou igual a 0,5 ng/ml) ($p = 0,002$; 0,003 e 0,007, respectivamente).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, o diagnóstico de internação de angina instável (AI) foi mais freqüente que o de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST (IAM sem supra ST), dado concordante com os achados de Zebrack e cols.⁴, que encontraram 58% de pacientes com AI e 42% com IAM sem supra ST, ao analisarem 1.360 portadores de SIA sem supra ST. Tais porcentuais são semelhantes, uma vez que as casuísticas descritas antecedem o ano 2000, data em que houve a redefinição do infarto agudo do miocárdio e pacientes com valores de TN-I acima da referência, anteriormente denominados como portadores de AI de alto risco, passaram a ser diagnosticados como IAM sem supra ST, o que tornou esse último mais prevalente^{5,6}.

Berk e cols.⁷ ao analisarem 37 pacientes portadores de AI, encontraram 90% com nível sérico de PCRt dosada na admissão hospitalar superior a 0,6 mg/dl. Outro autor, ao analisar portadores de AI, também descreveu 73% com PCRt superior a 0,3 mg/dl⁷. No presente estudo, 53 pacientes (63%) apresentaram nível sérico desse marcador superior a 0,5 mg/dl. A média e a mediana de PCRt e fibrinogênio também foram semelhantes aos resultados encontrados por outros autores na análise de pacientes portadores de SIA sem supra ST^{4,7,8,9,10,11}.

Na análise da cineangiografiografia (CINE), mais especificamente o percentual de pacientes em que foi possível identificar a ARI, houve discordância entre o presente estudo e os resultados encontrados por Benamer e cols.⁶ e Ambrose e cols.³, cujos porcentuais foram 53 e 60, respectivamente. Todavia, tais autores só incluíram pacientes portadores de angina instável, o que justifica o maior valor encontrado no atual trabalho (69%), no qual foram também incluídos pacientes com o diagnóstico de IAM sem supra ST, entidade nosológica com maior prevalência de identificação da artéria responsável pela isquemia^{12,13}.

Nos pacientes do Grupo I angiográfico observou-se trombo intracoronário em 50%, porcentual superior ao encontrado por Benamer e cols.⁶ e Dargas e cols.¹⁴ (18% e 14%, respectivamente). Conforme mencionado anteriormente, esses autores analisaram apenas pacientes portadores de AI, enquanto no presente estudo 34,5% da amostra são compostos de pacientes com o diagnóstico de IAM sem supra ST. É descrito na literatura que o achado de trombo coronariano à CINE é mais freqüente no IAM sem supra ST, quando comparado a AI, assim como nos estudos coronariográficos precoces (dentro das primeiras 24 horas da internação hospitalar), o que justifica o alto

porcentual encontrado na casuística de pacientes aqui analisada, uma vez que a CINE foi realizada em média 24 horas após a admissão hospitalar¹⁵. Na casuística de Benamer e cols.⁶, todas as coronariografias foram realizadas após 24 horas da internação hospitalar (média de cinco dias pós-internação), por isso foi encontrado porcentual de 18% de trombo intracoronário.

Heeschen e cols.¹⁶, ao analisarem 853 pacientes portadores de AI refratária por meio de CINE realizada nas primeiras 24 horas após o início do tratamento, descreveram maior prevalência de trombo intracoronário (14,6%) nos pacientes com nível sérico de troponina T (TN-T) superior a 0,1 mcg/l (definidos como TN-T positivos) (30,9% da amostra). No presente estudo, o alto porcentual de trombo encontrado (50%) parece estar também relacionado à alta prevalência de pacientes com TN-I positiva (51%) da amostra.

A definição de lesão aterosclerótica instável utilizada na presente casuística se baseou na presença de trombo intracoronário, lesão tipo Ambrose II excêntrica ou fluxo TIMI < 3 na ARI. Outros autores também levaram em consideração dados como a presença de trombo, oclusão coronariana, fluxo TIMI e lesão tipo II excêntrica pela classificação de Ambrose, para caracterizar instabilidade de lesão aterosclerótica^{3,6,8,17}. Vale ressaltar que a distribuição dos pacientes aqui analisados segundo o tipo de estenose baseado na referida classificação obedeceu a distribuição semelhante àquela descrita pelos referidos autores em 1985, quando 54% das estenoses foram do tipo II excêntrica, em grupo de pacientes com angina instável¹¹. Outro autor descreveu porcentual de 66% de estenose tipo II excêntrica ao analisar 88 pacientes portadores de AI, valor mais próximo ao aqui encontrado (68%)¹⁸.

Chen e cols.¹⁹, em 1996, pesquisaram a presença e a progressão de lesões angiograficamente complexas (bordos irregulares, lesões ulceradas e presença de trombo) em pacientes portadores de angina do peito instável e estável. Esses autores encontraram 64% e 32% de lesões complexas nos dois grupos, respectivamente. Além disso, evidenciaram maior prevalência de progressão dessas lesões no grupo com angina instável, num período de oito meses. É descrito na literatura que estenoses complexas encontradas em pacientes com angina estável, apesar de semelhantes angiograficamente àquelas do grupo com AI, parecem diferir em "atividade", com base multifatorial que inclui inflamação, atividade trombogênica e vasoreatividade²⁰, corroborando os achados de Chen e cols.¹⁹.

Outros autores relatam presença de lesões instáveis em mais de 70% dos pacientes com síndromes coronarianas agudas²¹, atingindo 80% no estudo de Benamer e cols.⁶. Esses dados estão de acordo com os aqui descritos, documentando-se 84,5% de lesão aterosclerótica instável no grupo onde foi possível identificar a artéria responsável pela isquemia, e em 67,1% dos pacientes dos grupos angiográficos I e II em conjunto, ou seja,

naqueles portadores de coronariopatia definida como obstrução superior a 50% da luz vascular. Cabe ressaltar que nenhum paciente do Grupo II angiográfico apresentou lesão aterosclerótica instável, porque tal característica foi um dos critérios utilizados para identificar a ARI.

Na presente amostra encontrou-se o maior valor médio de TN-I no Grupo I angiográfico, em relação aos demais grupos. Esse dado reforça o de Benamer e cols.⁶, em que a elevação sérica da TN-I nas primeiras doze horas da internação hospitalar foi preditora independente de identificação da ARI à CINE. Além disso, os pacientes com níveis elevados de TN-I apresentaram maior prevalência de estenoses coronarianas complexas, traduzidas pela presença de trombo ou oclusão vascular, quando comparados àqueles com nível sérico de TN-I normal^{22,23,24}.

Os valores de PCR-t também foram significativamente mais elevados no Grupo I angiográfico quando comparado aos demais. No trabalho de Benamer e cols.⁶ não se notou diferença significativa da PCRt entre os grupos com e sem ARI identificada à CINE; entretanto, esses autores excluíram em sua análise os pacientes com coronárias sem lesão aterosclerótica significativa e, conseqüentemente, com menor potencial de inflamação a nível coronariano.

Os valores de fibrinogênio também foram significativamente superiores no Grupo I. Tal achado pode estar relacionado à elevada prevalência de trombo intracoronário no referido grupo angiográfico (50%), uma vez que esse marcador bioquímico está relacionado a fenômenos inflamatório-trombóticos¹¹. Além disso, conforme mencionado anteriormente, o Grupo I angiográfico é composto de maior porcentual de pacientes portadores de IAM sem supra ST em relação aos outros dois grupos, em que os valores de fibrinogênio sérico são maiores quando comparados àqueles de pacientes portadores de AI, conforme demonstrado no estudo TIMI IIIB¹¹.

Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os valores de TNI, PCRt e fibrinogênio e o tipo de artéria responsável pela isquemia no Grupo I angiográfico. Esse achado é concordante com duas publicações da literatura que analisaram pacientes com o diagnóstico de SIA sem supra ST^{6,11}. Da mesma forma, também não houve correlação significativa entre os marcadores bioquímicos e o fluxo pela classificação TIMI, à exceção dos valores de TN-I que foram superiores no subgrupo com TIMI menor que três, reforçando o conceito de que a elevação sérica dessa enzima se relaciona ao fluxo arterial insuficiente para evitar a injúria miocárdica^{6,23,25}. Lindhal e cols.²⁴ demonstraram em grupo de 1.161 pacientes com SIA sem supra ST relação inversa entre os níveis de TN-T e o fluxo TIMI na ARI; ou seja, os maiores níveis de TN-T foram detectados nos pacientes com menor fluxo TIMI na ARI.

Não se observou correlação significativa entre os marcadores bioquímicos e a presença de trombo na

ARI. Entretanto, quando essa variável foi analisada em conjunto com outras que faziam parte da definição de lesão aterosclerótica instável, como lesão tipo Ambrose II excêntrica e fluxo TIMI < 3, demonstrou-se correlação significativa com os níveis séricos de TN-I e fibrinogênio, na análise univariada. É possível que com a inclusão de número maior de pacientes tal variável se torne isoladamente significativa.

Antman e cols.²⁶ também não observaram correlação entre a presença de trombo coronariano e elevação sérica de TN-I, ao analisarem 1.150 portadores de AI e IAM sem supra ST, no período de outubro de 1989 a junho de 1992.

Lindhal e cols.²⁴, contudo, demonstraram relação direta entre a elevação dos níveis séricos de TN-I e a presença de trombo intracoronário, lesões angiograficamente complexas e fluxo desfavorável pela classificação TIMI, em pacientes com SIA sem supra ST.

A correlação entre a elevação sérica de PCRt e a presença de trombo à CINE, em pacientes portadores de SIA sem supra ST, ainda não foi demonstrada. Sabe-se que a elevação desse marcador se associa a pior evolução clínica dos pacientes, mas não necessariamente à complexidade anatômica no nível coronariano⁶. Em estudo com cem portadores de AI não foi encontrada associação entre inflamação sistêmica (elevação de PCR plasmática) e complexidade anatômica de lesão aterosclerótica na ARI⁶.

Da mesma forma, estudos clínicos com portadores de SIA sem supra ST sugerem associação entre nível sérico de fibrinogênio e eventos cardiovasculares isquêmicos, uma vez que esse marcador está diretamente envolvido no processo trombótico. Entretanto, ainda não foi demonstrada relação entre elevação do fibrinogênio plasmático e presença de trombo intracoronário à CINE¹¹.

Não foi identificada, no presente estudo, correlação entre os valores de TN-I, PCRt e fibrinogênio e a presença de oclusão da ARI. Benamer e cols.⁶ também não notaram associação entre elevação de TN-I e oclusão do referido vaso. Conforme citado anteriormente, esses mesmos autores também não demonstraram correlação entre elevação sérica de PCRt e oclusão da ARI. No que se refere ao fibrinogênio, um marcador de trombose recente, a ausência de correlação pode estar relacionada à presença de circulação colateral, ou oclusão não-trombótica

Correia e cols.¹⁰ descreveram maiores valores de PCRt em pacientes portadores de coronariopatia multiarterial internados com o diagnóstico de AI ou IAM sem supra ST. Esse achado é compatível com os resultados aqui demonstrados, no qual apenas a PCRt se mostrou significativamente mais elevada nos pacientes do Grupo I angiográfico, portadores de coronariopatia multiarterial, reforçando o conceito de que a TN-I é marcador da presença de vaso responsável pela isquemia, e não do número de vasos com doença aterosclerótica visualizado à cineangiocoronariografia⁶.

Os pacientes portadores de lesão aterosclerótica instável foram analisados de duas formas diferentes no presente estudo.

Na análise univariada, avaliou-se a correlação entre o nível sérico dos marcadores bioquímicos e a presença de instabilidade de lesão, apenas no grupo em que havia ARI identificada (Grupo I angiográfico). Nessa análise foram encontrados valores significativamente mais elevados de TN-I e fibrinogênio nos pacientes portadores da referida instabilidade, achado semelhante ao de outros autores, em que a elevação desses dois marcadores bioquímicos também se correlacionou com alta complexidade angiográfica e sinais de instabilidade na ARI (baseado na classificação de Ambrose, na presença de trombo e no fluxo TIMI anormal)^{6,21,25}. Já na análise da PCRt, não houve diferença nos valores encontrados entre os subgrupos com e sem lesão instável.

A precisa relação entre inflamação e aterosclerose ainda não é totalmente conhecida e há pouca informação disponível para determinar se a doença coronária instável representa uma única placa vulnerável ou inflamação vascular difusa. O recente trabalho de Buffon e cols.⁵ sugere que indivíduos com risco aumentado de eventos coronarianos agudos, traduzido pela elevação sérica da PCRt, supostamente possuem múltiplas lesões vulneráveis em sua anatomia coronariana, ou seja, lesões vulneráveis em outras artérias que não aquela responsável pela isquemia, reafirmando a associação entre nível sérico desse marcador de inflamação e a coronariopatia difusa^{9,10}.

Na análise multivariada investigou-se a relação entre o nível sérico dos três marcadores bioquímicos e a presença de instabilidade de lesão aterosclerótica, nos pacientes dos grupos angiográficos I e II em conjunto, ou seja, em todos os pacientes com coronariopatia obstrutiva superior a 50% da luz vascular, subdivididos conforme a presença ou ausência de lesão instável. Nessa análise, além da TN-I e do fibrinogênio, também PCRt foi preditora independente da presença de lesão aterosclerótica instável.

Goldstein e cols.²⁸, em 2000, estudaram 253 pacientes com o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, submetidos a CINE, e identificaram placa aterosclerótica complexa (com trombo, ulceração, superfície irregular, fluxo insatisfatório e obstrução superior a 50% da luz vascular) e única em 60,5% e múltiplas placas complexas em 39,5% dos pacientes, reforçando o recente conceito de que existe inflamação difusa coronariana em portadores de SIA, gerando elevação dos níveis sanguíneos de PCRt. Arroyo e cols.²⁹, no Congresso Europeu de 2003, descreveram correlação entre nível sérico de PCR dosada na internação hospitalar e número de estenoses coronarianas complexas, ao estudarem 125 pacientes com AI. Logo, a correlação encontrada no presente estudo entre nível sérico de PCRt e presença de lesão instável pode ser justificada pela existência de mais de uma placa complexa, aliada a extenso e difuso processo inflamatório coronariano no grupo de pacientes

com lesão instável na ARI, uma vez que nenhum paciente do Grupo II angiográfico possuía lesão instável, e apenas nove pacientes (15,5%) do Grupo I também não eram portadores de instabilidade de lesão.

Sano e cols.³⁰ recentemente analisaram noventa pacientes infartados, submetidos a ultra-sonografia intravascular coronariana nas primeiras seis horas do início dos sintomas, e sugeriram que a elevação sérica da PCR pode estar relacionada a ruptura de placa aterosclerótica, em que há intensa atividade inflamatória. Esse achado também justifica maiores valores de PCRt no grupo portador de lesão instável.

Dessa forma, a diferença entre os resultados encontrados nas análises uni- e multivariada pode ter duas explicações:

A) As populações estudadas foram diferentes, com possibilidade de reflexo na significância das variáveis pesquisadas.

B) Os pacientes do Grupo I angiográfico, a despeito de terem ARI identificada à CINE, possivelmente possuíam processo inflamatório coronariano difuso em sua anatomia, gerando elevação sérica da PCRt,

inclusive nos nove pacientes desse grupo angiográfico que não eram portadores de lesão instável, mas possuíam alta prevalência de doença triarterial (34%), e no qual nenhum era portador de obstrução inferior a 75% da luz vascular.

Já nos pacientes do Grupo II angiográfico (que constituíam 62,5% do subgrupo sem lesão instável na análise multivariada), o processo de inflamação no nível coronariano não era tão exuberante, uma vez que 60% dos pacientes desse grupo possuíam obstrução aterosclerótica apenas moderada (entre 50% e 75% da luz vascular) e nenhum apresentava lesão instável, justificando menor nível sérico de PCRt.

Lagrang e cols.³¹, em 1999, descreveram que a PCRt é marcador que reflete inflamação relacionada não só à extensão como à severidade da obstrução aterosclerótica, reforçando com isso os achados aqui relatados.

É importante ressaltar que a precisa relação entre nível sérico de marcadores bioquímicos e os achados coronariográficos em portadores de SIA sem supra ainda será motivo de investigação em muitos outros estudos clínicos, e ainda hoje permanece como um desafio a ser documentado e acompanhado de mudanças de paradigmas.

REFERÊNCIAS

- Braunwald, E. Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine. 5ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997, 1996.
- Standarts NCFCL. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. 3ª ed. NCCLS Document H3 – A3. 1991.
- Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Teicholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 609-16.
- Zeback JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL. Usefulness of high sensitivity C – reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002; 15; 89(2): 145-9.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13.
- Benamer H, Steg P, Benessiano J. Elevated cardiac troponin I predicts a high risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. Am Heart J 1999; 137: 815-20.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C reactive protein in “active” coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 168-72.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuszi AG et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation 1996; 94: 2373-80.
- Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Vengi P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-, term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343: 1139-47.
- Correia LCL, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP et al. Correlação entre medidas de Proteína C Reativa pelos métodos de nefelometria e turbidimetria em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supra desnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 129-32.
- Becker RC, Cannon CP, Bovil EG et al. for the TIMI III Investigators. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non Q wave myocardial infarction (TIMI III B Trial). Am J Cardiol 1996; 78: 142-7.
- Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the Pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 1233-8.
- Campos A, Amino JG, Magalhães CK, Nagib E, Tura B. Graus crescentes de complexidade angiográfica correlacionam-se com formas progressivamente mais graves de síndrome isquêmica aguda sem supradesnível de segmento ST. Arq Bras Cardiol 2003; 81(supl. III): 28.
- Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, Kakarala V, Ambrose JA. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 519-25.
- ACC/AHA Guidelines for the management of patients with Unstable Angina and Non ST segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970- 1056.
- Heeschen C, Van der Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to Troponin T status. Circulation 1999; 104:1509-14.
- Ambrose JA, Israel DH. Angiography in unstable angina. Am J Cardiol 1991; 68: 78B-84B.
- Bugiardini R, Pozzati A, Borghi A et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. Am J Cardiol 1991; 67: 460-4.
- Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. I Am Coll Cardiol 1996; 28: 597-603.
- Keaney JF, Vita JA. The value of inflammation for predicting Unstable Angina. N Engl J Med 2002; 347: 55-7.
- Zaacks S, Liebson PR, Calvin JE. Unstable Angina and non – Q wave infarction. Does the clinical diagnosis have therapeutic implications?

- J. Am. Coll. Cardiol, 1999; 33: 107-18.
22. Kodama K, Sakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Hirayama A. The role of plaque rupture in the development of acute coronary syndrome evaluated by the coronary angiography. *Intern Med* 2000; 39: 333-5.
 23. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JM, Destro A, Baccos D. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95 (8): 2053-8.
 24. Lindhal B, Venge P, Wallentin L. for the FRISC study group. Relation between troponin T and risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93:1651-7.
 25. Magalhães CK, Amino JG, Campos A, Ferreira E, Tura B. Correlação entre o fluxo distal à lesão e marcadores não-invasivos de mau prognóstico nas síndromes coronarianas isquêmicas agudas sem supradesnível de segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (supl III): 92.
 26. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335 (18): 1342-9.
 27. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G et al. Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
 28. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-22.
 29. Arroyo R, Avanzas P, Sales JC, Vasquez E, Gimeno J. C-reactive protein, coronary disease activity and severity of coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. In: ESC Congress 2003, Austria. *Eur Heart J* 2003; 24(abstract suppl): 493.
 30. Sano T, Kawarabayashi T, Tanaka A, Nishida Y, Shimada K, Yoshikawa J. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. In: ESC Congress 2003, Austria. *Eur Heart J* 2003; 24(abstract suppl): 495.
 31. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C Reactive Protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.

Editor da Seção de fotografias Artísticas: Carlos Vicente Serrano Jr.

Correspondência - InCor • Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br
