

Prognóstico Relacionado à Terapia de Reperusão Pós-Síndrome Coronariana Aguda na Atenção Secundária: Análise de Sobrevida em Longo Prazo na Estratégia ERICO

Prognosis Related to Reperfusion Therapy Post-Acute Coronary Syndrome in Secondary Care: Long-Term Survival Analysis in the ERICO Study

Tatiana C. Bruno,¹ Márcio S. Bittencourt,¹ Alessandra V. L. Quidim,¹ Itamar S. Santos,^{1,2} Paulo A. Lotufo,^{1,2} Isabela M. Benseñor,^{1,2} Alessandra C. Goulart¹

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica – Hospital Universitário – Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A relação entre terapia de reperusão após a síndrome coronariana aguda (SCA) e mortalidade na atenção secundária não é bem conhecida.

Objetivos: Avaliar o impacto de três estratégias terapêuticas: (1) terapia medicamentosa exclusiva, (2) Angioplastia Transluminal percutânea coronária (ATPC) e (3) revascularização do miocárdio (RM) na sobrevida em longo prazo de participantes da Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana Aguda (ERICO).

Métodos: Análises de sobrevida para mortalidade por todas as causas, mortalidade por doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) foram realizadas de acordo com três estratégias terapêuticas (tratamento clínico exclusivo, ATPC ou RM). Modelos de regressão de Cox foram usados para estimar o *hazard ratio* (HR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 180 dias a quatro anos de acompanhamento após a SCA. Os modelos são apresentados como modelo sem ajuste ou ajustado quanto à idade, sexo e DAC prévia, tipo de SCA, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de acordo com o número de artérias coronárias principais obstruídas ($\geq 50\%$).

Resultados: Entre os 800 participantes, as piores taxas de sobrevida (mortalidade por todas as causas e DCV) foram detectadas entre os indivíduos que se submeteram a RM. Houve correlação entre RM e DAC [HR: 2,19 (IC95% 1,05-4,55)], mas o risco perdeu significância no modelo multivariado. A ATPC foi associada a uma menor probabilidade de eventos fatais durante os quatro anos de acompanhamento: mortalidade por todas as causas [HR, análise multivariada: 0,42 (IC95% 0,26-0,70)], por DCV [HR: 0,39 (95% CI: 0,20-0,73)] e DAC [HR, análise multivariada: 0,24 (IC95% 0,09-0,63)] em comparação aos submetidos ao tratamento clínico exclusivo.

Conclusão: No ERICO, a ATPC após a SCA foi associada a um melhor prognóstico, principalmente sobrevida por DAC.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Mortalidade; Análise de Sobrevida; Angioplastia; Revascularização do Miocárdio.

Abstract

Background: Relationship between reperfusion therapy post-acute coronary syndrome (ACS) and mortality in secondary care is not well-known.

Objectives: To evaluate the impact of three therapeutic strategies: (1) medical therapy alone, (2) percutaneous coronary intervention (PCI) and (3) coronary artery bypass grafting (CABG) on long-term survival of participants in the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) study.

Methods: Survival analyses for all-cause, cardiovascular (CVD) and coronary artery disease (CAD) mortality were performed according to three therapeutic strategies (exclusive medical therapy, PCI or CABG). Cox regression models were used to estimate the hazard ratio (HR) with respective 95% confidence interval (95%CI) from 180 days to four years of follow-up after ACS. Models are presented as crude, age-sex adjusted and further adjusted for previous CAD, ACS subtype, smoking, hypertension, dyslipidemia, left ventricular ejection fraction and according to the number of obstructed ($\geq 50\%$) major coronary arteries.

Correspondência: Tatiana C. Bruno •

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica – Hospital Universitário – Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05508-900, Butantã, Cidade Universitária, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: taticbruno@gmail.com

Artigo recebido em 23/11/2022, revisado em 15/02/2023, aceito em 15/02/2023

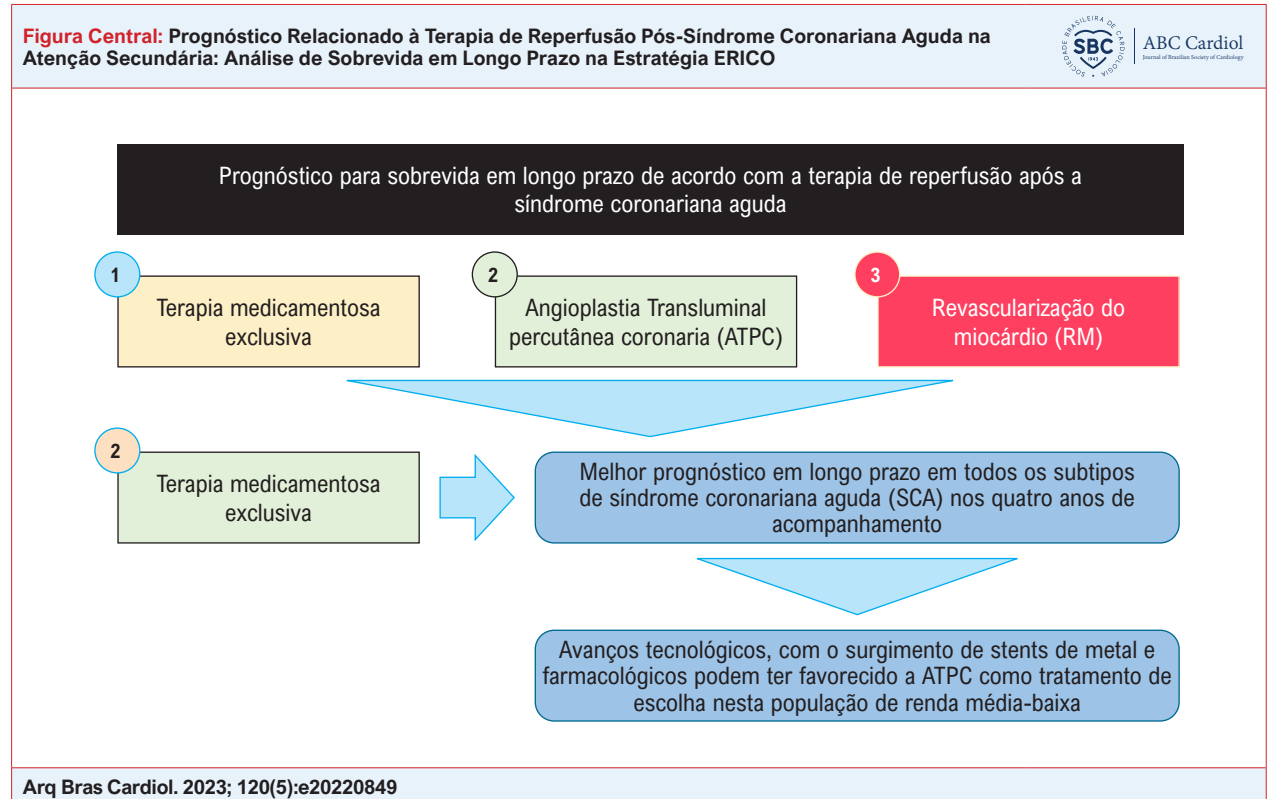
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220849>

Results: Among 800 participants, the lowest crude survival rates were detected among individuals who underwent CABG (all-cause and CVD). CABG was correlated to CAD (HR: 2.19 [95% CI: 1.05-4.55]). However, this risk lost significance in the full model. PCI was associated to lower probability of fatal events during four-year follow-up: all-cause [multivariate HR: 0.42 (95% CI: 0.26-0.70)], CVD [HR: 0.39 (95% CI: 0.20-0.73)] and CAD [multivariate HR: 0.24 (95% CI: 0.09-0.63)] compared to those submitted to medical therapy alone.

Conclusion: In the ERICO study, PCI after ACS was associated to better prognosis, particularly CAD survival.

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Mortality; Survival Analysis; Angioplasty; Coronary Artery Bypass.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é causa de altas taxas de mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento.^{1,2} No Brasil, a DCV foi a principal causa de morte nas últimas décadas, sendo a doença arterial coronariana (DAC) responsável por um terço das mortes por DCV em 2016.³

Apesar dos avanços no tratamento cardiovascular com técnicas cirúrgicas e surgimento dos *stents* farmacológicos,⁴ estudos recentes que compararam diferentes estratégias terapêuticas após síndrome coronariana aguda (SCA), como angioplastia Transluminal percutânea coronária (ATPC), revascularização do miocárdio (RM), e terapia medicamentosa exclusiva relataram achados controversos quanto ao impacto sobre a mortalidade.⁵⁻⁸ Em países em desenvolvimento, a desigualdade socioeconômica associada à falta de acesso a centros terciários de cardiologia representa uma barreira a tratamentos mais efetivos durante a fase aguda de um evento coronário. O tratamento inadequado

tem contribuído para as altas taxas de mortalidade no Brasil nas últimas décadas.⁹ Assim, nós avaliamos o prognóstico em longo prazo de pacientes com SCA, participantes do ERICO (Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana Aguda) de acordo com o tratamento implementado após a SCA. Comparamos três estratégias de tratamento: (1) terapia medicamentosa exclusiva, (2) ATPC (angioplastia com balão, *stents* farmacológicos, e *stents* de metal), e (3) RM.

Métodos

População e delineamento do estudo

Todos os pacientes eram participantes do ERICO, um estudo prospectivo do tipo coorte de paciente com SCA recrutados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).¹⁰

Em resumo, o ERICO é um estudo em andamento no HU-USP, um hospital secundário com 260 leitos localizado

no bairro do Butantã, São Paulo, cuja população era de 428 mil habitantes em 2010.^{9,11} Embora o Butantã apresente alguns indicadores socioeconômicos acima da média da cidade de São Paulo (por exemplo, da renda familiar), ele é caracterizado por amplas desigualdades.¹¹ Os participantes do ERICO residem em uma região de renda média-baixa, com possíveis dificuldades de acesso aos serviços de saúde.

Neste estudo, avaliamos todos os participantes (n=800/1085, 73,7%) admitidos no departamento de emergência do HU-USP, com SCA confirmada, submetidos à angiografia invasiva para o diagnóstico de obstrução coronariana, seguido de tratamento após a fase aguda com tratamento clínico isolado, incluindo trombólise, ATPC ou RM. Todos os exames foram realizados em nosso centro de referência de cardiologia durante a fase aguda do evento coronariano, o Instituto do Coração (InCor), localizado aproximadamente oito quilômetros do HU-USP. O HU-USP não é um hospital especializado e, por isso, nem procedimentos de cateterismo cardíaco nem RM era disponível.¹⁰

Definição de síndrome coronariana aguda

Todos os pacientes com suspeita de SCA no departamento de emergência do HU-USP foram rastreados para participar no ERICO. Os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo foram: diagnóstico de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMSST), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST), ou de angina instável (AI). Os critérios usados para definir SCA foram:⁹⁻¹²

- 1) Infarto do miocárdio: presença de sintomas consistentes com isquemia cardíaca dentro de 24 horas da admissão e níveis de troponina I acima do percentil 99, com um coeficiente de variação específico < 10%.
 - 1a) IAMSST: presença de critérios para infarto do miocárdio, mais um dos seguintes critérios: elevação persistente do segmento ST igual ou superior a 1mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas, ou presença de um bloqueio novo ou presumivelmente novo do ramo esquerdo.
 - 1b) IAMSSST: presença de critérios para infarto do miocárdio, mas não para IAMSST.
- 2) AI: sintomas consistentes com isquemia cardíaca 24 horas antes da admissão hospitalar, ausência de critérios para infarto do miocárdio e ao menos um dos seguintes critérios: história de DAC; teste de estratificação de risco cardíaco positivo (invasivo ou não invasivo); alterações transitórias do segmento ST igual ou superior a 0,5mm em duas derivações contíguas, nova inversão da onda T igual ou superior a 1 mm e/ou pseudonormalização de ondas T previamente invertidas; troponina I igual ou superior a 0,4ng/mL (que garante níveis de troponina I acima do percentil 99 independentemente do kit utilizado); ou concordância diagnóstica de dois médicos independentes.

Protocolo do estudo

Na admissão hospitalar por SCA, após assinar o termo de consentimento, todos os participantes forneceram informações básicas de acordo com questionários padronizados que incluíram dados sociodemográficos, fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo, história pessoal ou familiar de DAC, sedentarismo, uso de cocaína e menopausa), e uso prévio de medicamentos. As condições clínicas foram relatadas pelos próprios pacientes.

Três pacientes foram responsáveis, de maneira independente, pela revisão das informações e validação dos casos de SCA. O protocolo do estudo também incluiu amostras de sangue para exames laboratoriais, incluindo troponina I, creatina quinase MB, hemograma e lipidograma (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides).

Após 30 dias do evento agudo, todos os participantes foram convidados para atualizar suas informações sobre os fatores de risco cardiovasculares. Aos seis meses, e anualmente após o evento inicial, os pacientes foram contactados por telefone para atualizar suas informações, ocorrência de óbito, história cardiovascular, e uso de medicamentos. Sempre que o paciente relatasse um novo evento de SCA potencial, iniciava-se uma investigação para se obter mais informações. Outros detalhes do ERICO foram descritos anteriormente.¹⁰

Desfechos

Informações sobre mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV e mortalidade por DAC foram obtidas do ERICO. A ocorrência de óbito foi atualizada pelos prontuários médicos e certificados de óbito. Os dados de mortalidade foram confirmados por certificados de óbito obtidos do sistema de estatística de São Paulo (PRO-AIM - Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no município de São Paulo), agências de saúde do estado de São Paulo (fundação SEADE - Sistema Estadual de Análise de Dados) e o Ministério da Saúde. Regularmente, a equipe da pesquisa preparou uma lista de indivíduos que eram descritos como mortos ou cujos contatos haviam sido perdido. As agências de saúde estadual e municipal buscaram pelos certificados de óbito em seus bancos de dados e relataram os resultados à equipe do ERICO. Em nosso estudo, usamos a causa básica da morte e, se necessário, reclassificamos a causa subjacente de morte. Qualquer discordância entre eles era resolvida por discussão com um terceiro revisor. Causa cardiovascular de morte foi definida como qualquer diagnóstico classificado em "doenças do sistema circulatório" da Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID-10), capítulo IX, ou como CID-10 código R57.0 "choque cardiogênico". Cada evento foi classificado usando critérios internacionais pré-definidos.^{13,14} A mortalidade dos participantes foi classificada como "mortalidade pós-infarto do miocárdio" sempre que DAC fosse identificada como a principal causa de morte. Para tanto, usou-se a definição de infarto do miocárdio (CID-10 código I21.X). Mortalidade por todas as causas referiu-se à morte independente da causa subjacente registrada.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional para pesquisa envolvendo seres humanos. Todos

os participantes assinaram um termo de consentimento de inclusão no estudo.

Análise estatística

Estatística descritiva dos participantes é apresentada por estratégia terapêutica (tratamento clínico exclusivo como grupo de referência, ATPC e RM). As variáveis categóricas, apresentadas como frequências relativas e absolutas, foram analisadas usando o teste do qui-quadrado. Uma vez que não foi observada nenhuma distribuição paramétrica pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, as variáveis contínuas são apresentadas como medianas e respectivos intervalos interquartis (IIQs) e comparadas entre os grupos de tratamento pelo teste de Kruskal-Wallis.

Análises de sobrevida foram realizadas por curvas de Kaplan-Meier¹⁵ e modelo de riscos proporcionais de Cox [hazard ratio (HR) com respectivos intervalos de confiança (IC)]¹⁶ para avaliar mortalidade por todas as causas, por DCV e por DAC de acordo com as estratégias terapêuticas (tratamento medicamentoso exclusivo como grupo de referência, ATPC e RM). Os pacientes foram acompanhados por sete anos, com um período mediano de acompanhamento de 1460 dias (quatro anos). Assim, a análise de regressão de Cox e de hazard ratio foram conduzidas em 180 dias e anualmente até quatro anos após um evento agudo. Os seguintes modelos de regressão de Cox foram calculados: sem ajuste, ajustado por idade, e ajustado quanto história de DAC, subtipo da DAC (AI, IAMSST, IAMSSST), tabagismo (passado, atual ou ausente), hipertensão (sim/não), diabetes (sim/não), dislipidemia (sim/não), fração de ejeção, e de acordo com o número de artérias coronárias maiores obstruídas ($\geq 50\%$), ou de qualquer de seus ramos [artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita] – sem obstrução (todos os vasos com obstrução $< 50\%$), um vaso (obstrução $\geq 50\%$ em uma artéria coronária principal ou seus ramos principais), dois vasos (obstrução $\geq 50\%$ em duas artérias coronárias principais ou seus ramos principais) e doença de múltiplos vasos (obstrução $\geq 50\%$ em duas artérias coronárias principais ou seus ramos principais) ou na artéria coronária principal esquerda, ou presença de RM prévia.

Também restringimos nossas análises para os casos de IAMSST para esclarecer a associação entre mortalidade em longo prazo e intervenção terapêutica. Todos os testes foram bicaudais, como significância $< 0,05$. As análises foram conduzidas usando o programa SPSS® Statistics versão 25,0 do IBM®.

Resultados

Características clínicas e sociodemográficas

Características basais dos participantes do ERICO por estratégia terapêutica após SCA são apresentadas na Tabela 1. A idade mediana dos pacientes foi $62 \pm 12,9$ anos, a maioria dos participantes eram homens ($n=493$; 61,6%), brancos ($n= 536$; 67,2%), casados ($n=506$; 63,5%) e baixa escolaridade (62,8% tinham ensino fundamental). O tempo mediano entre o início dos sintomas de SCA e a primeira

intervenção (ATPC ou RM) foi de quatro dias (IIQ: 1-8 dias) durante a internação no HU-USP (mediana oito dias; IIQ: 4-13 dias), sem diferença significativa entre os submetidos à ATPC e à RM. Em relação às estratégias terapêuticas, 343 (42,9%) pacientes se submeteram ao tratamento clínico exclusivo (15 haviam se submetido à trombólise anteriormente), 400 (50,0%) pacientes submeteram-se à ATPC ou colocação de cateter (65 haviam se submetido à trombólise anteriormente), e 57 (7,1%) submeteram-se à RM (um havia se submetido à trombólise previamente). Observamos que os participantes submetidos à eram mais velhos e apresentavam níveis um pouco mais altos de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides. No entanto, frequências mais altas de tabagismo atual e IAMSST foram encontradas entre os indivíduos submetidos à ATPC em comparação aos outros grupos. Embora uma frequência mais alta de pacientes que relataram história de insuficiência cardíaca antes do evento índice foi encontrada entre aqueles submetidos à terapia clínica isolada, a fração de ejeção não foi estatisticamente diferente entre os grupos de tratamento (Tabela 1).

Em relação à terapia medicamentosa na admissão, os pacientes submetidos a RM apresentaram a porcentagem mais baixa de uso de varfarina (3,6%; $p=0,032$) em comparação aos demais grupos. A maior frequência de uso de clopidogrel em 30 dias foi observada entre os pacientes submetidos à ATPC (51,5%; $p= 0,018$), e os pacientes submetidos a RM apresentaram maior uso de bloqueador do canal de cálcio (20%; $p=0,029$). Em 180 dias, os pacientes submetidos à ATPC apresentaram a maior frequência de uso de clopidogrel em comparação aos outros grupos (30%, $p=0,014$). Em um ano, não observamos diferenças estatisticamente quanto ao uso de medicamentos (Tabela Suplementar 1).

Terapia de reperusão versus obstrução coronária

Em relação à extensão da doença obstrutiva, encontramos 107 (13,4%) pacientes sem obstrução, 304 (38,0%) pacientes com doença em um único vaso, 169 (21,1%) com doença de dois vasos e 220 (27,5%) com doença em múltiplos vasos. Apesar de a maioria dos pacientes incluídos no grupo “terapia medicamentosa exclusiva” ter apresentado doença coronária leve, eles apresentaram uma maior frequência de doença de múltiplos vasos em comparação ao grupo submetido à ATPC (28,9% vs. 18,0%, $p<0,0001$).

A maioria dos 400 pacientes submetidos à ATPC recebeu stents de metal ($n=325$; 75,8%) seguido de angioplastia com balão ($n=57$; 13,3%) e stent farmacológico ($n=47$; 10,9%). Vale mencionar que, entre os pacientes submetidos à ATPC, somente 40 pacientes (10%) necessitaram de nova revascularização por ATPC, e três pacientes (0,75%) necessitaram de RM após a ATPC. Nenhum paciente submetido a RM necessitou de uma nova revascularização.

Taxas de mortalidade e de sobrevida

No geral, observamos 140 mortes após a SCA (88 óbitos por DCV, 52 por DAC). Nós observamos as seguintes taxas de letalidade: terapia medicamentosa exclusiva (76/274; 27,7%), ATPC (50/314; 15,9%) e 14/48 (29,2%), $p=0,001$ até quatro anos de seguimento. As piores taxas de sobrevida

Tabela 1 – Características basais dos 800 participantes do ERICO de acordo com as estratégias terapêuticas

Características sociodemográficas	Tratamento medicamentoso (n=343)	ATPC (n=400)	RM (n=57)	Total (n=800)	Valor p
Idade mediana, anos (IIQ)	62 (54-71)	61 (52-70)	65 (58-74)	61 (53-71)	0,04
Homens (%)	198 (57,7)	259 (64,8)	36 (63,2)	493 (61,6)	0,14
Raça (%)					0,63
Branca	222 (64,7)	273 (68,6)	41 (71,9)	536 (67,2)	
Parda	99 (28,9)	103 (25,9)	11 (19,3)	213 (26,7)	
Negra	20 (5,8)	18 (4,5)	4 (7)	42 (5,3)	
Amarela	2 (0,6)	4 (1)	1 (1,8)	7 (0,9)	
Estado civil (%)					0,20
Solteiro	40 (11,8)	53 (13,3)	7 (12,3)	100 (12,5)	
Casado	204 (60)	267 (66,8)	35 (61,4)	506 (63,5)	
Divorciado	32 (9,4)	32 (8)	7 (12,3)	71 (8,9)	
Viúvo(a)	64 (18,8)	48 (12)	8 (14)	120 (15,1)	
Educação (%)					0,65
Sem educação formal	47 (13,7)	43 (10,8)	6 (10,5)	96 (12)	
Ensino fundamental	214 (62,4)	248 (62)	40 (70,2)	502 (62,8)	
Ensino médio	57 (16,6)	71 (17,8)	8 (14)	136 (17)	
Ensino superior	25 (7,3)	38 (9,5)	3 (5,3)	66 (8,3)	
Fatores de risco cardiovasculares					
Tabagismo (%)					<0,001
Atual	78 (23,8)	141 (36,3)	9 (17,0)	228 (29,6)	
Passado	133 (40,5)	148 (38,1)	25 (47,2)	306 (39,8)	
Nunca	117 (35,7)	99 (25,5)	19 (35,8)	235 (30,6)	
IMC, Kg/m ² mediana (IIQ)	27 (24-30)	27 (24-30)	26 (25-30)	27 (24-30)	0,55
Obesidade (%)	79 (24,3)	99 (25,9)	11 (23,9)	189 (25,1)	0,87
Hipertensão (%)	256 (75,5)	286 (72,8)	46 (80,7)	588 (74,5)	0,38
Diabetes (%)	139 (41,1)	140 (36,2)	28 (50)	307 (39,3)	0,09
Dislipidemia (%)	155 (51)	197 (55,2)	33 (64,7)	385 (54,1)	0,16
Sedentarismo (%)	222 (69,2)	256 (67,4)	43 (78,2)	521 (68,9)	0,27
* Colesterol total, mg/dL	172 (141-208)	162 (134-204)	180 (148-212)	177 (148-210)	0,02
* LDL Colesterol, mg/dL	103 (78-132)	96 (75-131)	108 (81-134)	108 (80-126)	0,04
HDL colesterol, mg/dL	37 (31-44)	37 (31-44)	37 (31-43)	38 (32-50)	0,51
Triglicerídeos, mg/dL	133 (98-189)	123 (94-176)	147 (106-202)	123 (90-162)	0,04
Tipos de SCA (%)					<0,0001
Angina	108 (31,5)	69 (17,3)	17 (29,8)	194 (24,3)	
IAMSSST	160 (46,6)	159 (39,8)	32 (56,1)	351 (43,9)	
AMSST	75 (21,9)	172 (43)	8 (14)	255 (31,9)	
DAC prévia (%)	88 (27,8)	80 (21,2)	14 (25,5)	182 (24,3)	0,13
FEVE	58 (43-67)	58 (45-67)	60 (44-65)	58 (45-67)	0,34
* Insuficiência cardíaca (%)	69 (24,0)	55 (15,5)	2 (4,5)	126 (18,3)	0,001

* Todas essas comorbidades foram autorrelatadas por participantes com base no diagnóstico clínico e tratamento. ATPC: angioplastia transluminal percutânea coronária; RM: revascularização do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Todas as variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). Os valores p foram obtidos do teste do qui-quadrado ou do teste Kruskal-Wallis para variáveis categóricas, respectivamente

também foram observadas entre os indivíduos submetidos a RM: mortalidade por todas as causas e DCV, p-log rank 0,001, Figuras 1-3.

Nos modelos de regressão de Cox, a ATPC foi associada a menor probabilidade de eventos fatais após ajuste multivariado durante os quatro anos de acompanhamento. Todas as causas [HR: 0,42 (IC95% 0,26-0,70), DCV [HR: 0,39 (IC95% 0,20-0,73)] e DAC [HR multivariado 0,24 (IC95% 0,09-0,63)] em comparação aos submetidos à tratamento medicamentoso exclusivo. O procedimento de RM foi correlacionado à mortalidade por DAC após ajuste por idade e sexo [HR: 2,19 (IC95% 1,05-4,55)]. No entanto, o risco perdeu significância no modelo multivariado (Tabela 2).

Nós selecionamos os pacientes que se submeteram à terapia medicamentosa exclusiva como o grupo de referência por haver menos indivíduos com as formas mais graves de SCA (angina n=108; 31,5%), e o número mais alto de pacientes sem obstrução (n=103; 96,3%).

Ajustes adicionais para o uso de medicamentos como aspirina, agentes hipolipemiantes, inibidores de enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, ou varfarina no basal e após o evento agudo não alteraram nossos achados. Para ATPC, os HRs da mortalidade em quatro anos foram: todas as causas 0,39 (IC95% 0,25-0,61), DCV 0,36 (95% CI: 0,20-0,65) e DAC 0,31 (IC95% 0,14-0,70). Para RM, os HRs da mortalidade foram: todas as causas 0,91 (IC95% 0,47-1,76), DCV 1,06 (IC95% 0,49-2,32) e DAC 1,27 (IC95% 0,53-3,05).

Ao restringir nossas análises aos 351 casos de IAMSSST (80 óbitos), encontramos resultados similares quanto à associação inversa com riscos de mortalidade a longo prazo e ATPC em comparação aos pacientes submetidos à terapia medicamentosa exclusiva (Tabela Suplementar 2). De fato, os HRs para DCV e DAC em nosso estudo foram ainda mais baixos para pacientes com IAMSSST submetidos à ATPC [risco em quatro anos: DCV 0,28 (IC95% 0,12-0,67) e DAC 0,13 (IC95% 0,03-0,63) em comparação aos mesmos riscos de mortalidade observados quando incluímos toda a amostra no modelo de Cox.

Discussão

Principais resultados sobre evento coronário agudo e mortalidade

Em nossa amostra, o grupo submetido à ATPC foi o único que mostrou associação significativa com mortalidade por todas as causas, por DCV e por DAC mais baixas durante os quatro anos de acompanhamento (Figura central). Alguns estudos que avaliaram intervenções terapêuticas após um evento de SCA restringiram seus estudos a pacientes com IAMSSST e não encontraram associação significativa ao comparar estratégias invasivas com estratégias mais conservadoras.⁵⁻⁷

Em um ensaio clínico randomizado (ECR) de Boden et al.,⁵ 920 pacientes com IAMSSST foram separados aleatoriamente em dois grupos (tratamento invasivo e tratamento conservador), sem diferenças significativas quanto à mortalidade por todas as causas durante os 23 meses de seguimento. Em outro ECR, McCullough et al.⁶ estudaram 201 pacientes com suspeita de SCA, que eram inelegíveis para trombolise, e não encontraram diferenças significativas entre os grupos de tratamento durante

21 meses de acompanhamento.⁶ Outro ECR com 313 pacientes com IAMSSST alocados em dois grupos – estratégia precoce agressiva ou estratégia inicialmente conservadora – também não encontrou diferenças significativas quanto à mortalidade durante acompanhamento por 12 meses.⁷

Em nosso estudo, quando restringimos nossa amostra a pacientes com IAMSSST, aqueles submetidos à ATPC apresentaram mortalidade por todas as causas, por DCV e por DAC mais baixa em comparação aos submetidos à terapia medicamentosa exclusiva. Vale mencionar que mais de 50% das mortes na amostra total ocorreram entre os pacientes com IAMSSST (80/140 das mortes totais); assim, esse subgrupo foi o que mais se beneficiou da ATPC. E diferentemente dos estudos anteriores,^{5,6} consideramos um período mais longo de acompanhamento que nos permitiu detectar um efeito benéfico da ATPC na mortalidade por todas as causas, por DCV e por DAC em todos os subtipos de SCA.

Os pacientes do ERICO foram inicialmente atendidos em um hospital terciário e, assim, o intervalo entre o início dos sintomas e a intervenção cardíaca na maioria dos casos foi mais longo (após 24 – 48 horas) em comparação a de estudos conduzidos em centros especializados, em que os procedimentos cardiológicos são geralmente realizados dentro de 24 a 48 horas após um evento agudo.⁵⁻⁷ Mesmo considerando essa limitação, nosso principal resultado apoia a ATPC para os casos de IAMSSST. Ainda, a trombolise química previamente realizada na fase aguda em 16,3% do subgrupo da ATPC também possa ter contribuído para um melhor prognóstico em longo prazo em nosso estudo, mesmo com as frequências mais altas de IAMSSST e tabagismo atual nesse subgrupo, em comparação a outros subgrupos (RM e terapia medicamentosa exclusiva).

Outra possível explicação para o efeito protetor em longo prazo observado no subgrupo da ATPC é a frequência mais alta de *stents* metálicos (75,8% dos casos de ATPC). De fato, com o advento do *stent* de metal, a necessidade de reestenose tornou-se menos frequente.^{17,18} Estudos recentes mostraram uma taxa mais baixa de revascularização em pacientes que receberam *stents* de metal (19,8%) e *stents* farmacológicos (16,5%) [HR: 0,76 (IC95% 0,69-0,85) p<0,001], mas sem diferenças significativas na mortalidade por todas as causas ou infarto do miocárdio não fatal durante os seis meses de acompanhamento. Em nosso estudo, a taxa de revascularização após a primeira ATPC foi ainda mais baixa (10%).

Ainda, nossos achados diferem-se dos da literatura, o que pode ser explicado pelo fato de nossa amostra haver incluído todos os tipos de SCA, e não somente pacientes de alto risco com doença de múltiplos vasos. Porém, mesmo considerando os casos de IAMSSST, nossos resultados foram confirmados. Ainda, nossos resultados refletem um período que testemunhou três eras de *stents* (angioplastia com balão, *stent* de metal, e *stent* farmacológico), o que pode explicar por que nossos resultados corroboram a ATPC como uma terapia invasiva precoce, relacionada com melhor sobrevida em longo prazo nesta população de baixa renda.

Há apenas um estudo mostrando associações significativas entre SCA e mortalidade. Wijesundera et al.⁸ avaliaram 50302 pacientes com IAMSSST segundo o tratamento de reperusão sete dias após a angiografia de referência: 68,2%

Artigo Original

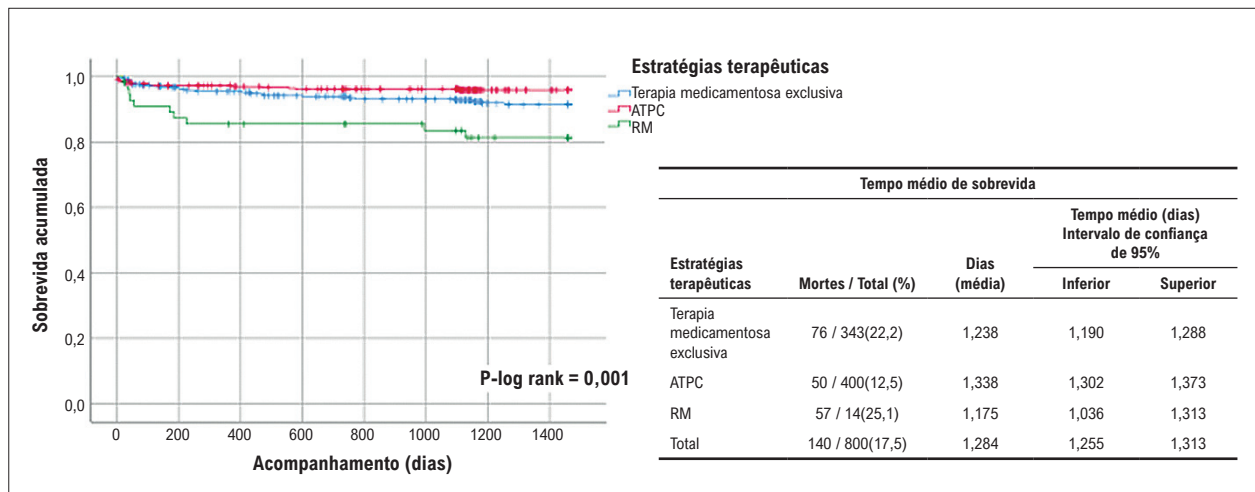


Figura 1 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas durante o acompanhamento por quatro anos. ATPC: angioplastia transluminal percutânea coronária; RM: revascularização do miocárdio.

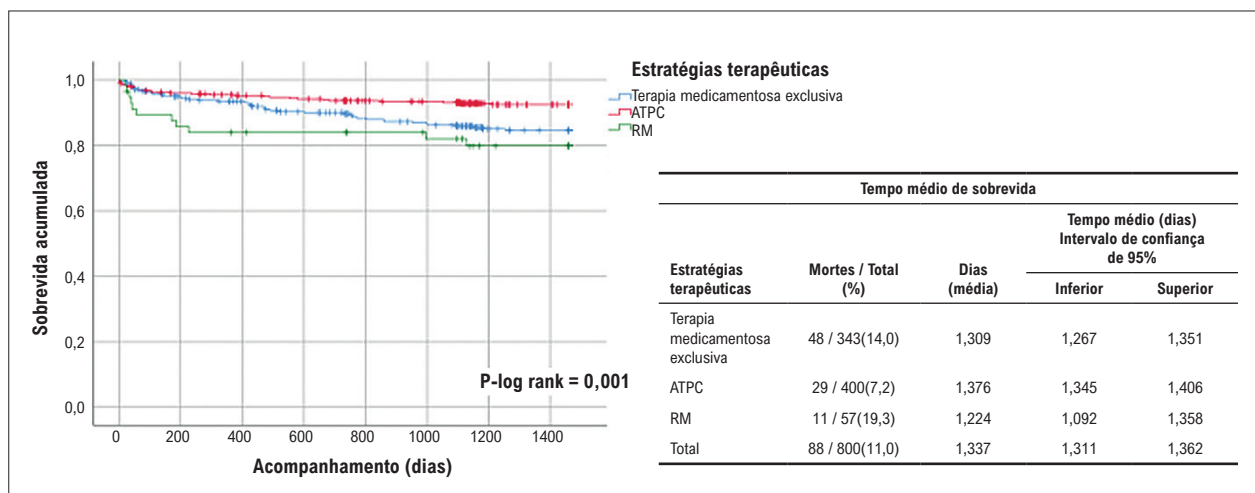


Figura 2 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para mortalidade por doença cardiovascular durante o acompanhamento por quatro anos. ATPC: angioplastia transluminal percutânea coronária; RM: revascularização do miocárdio.

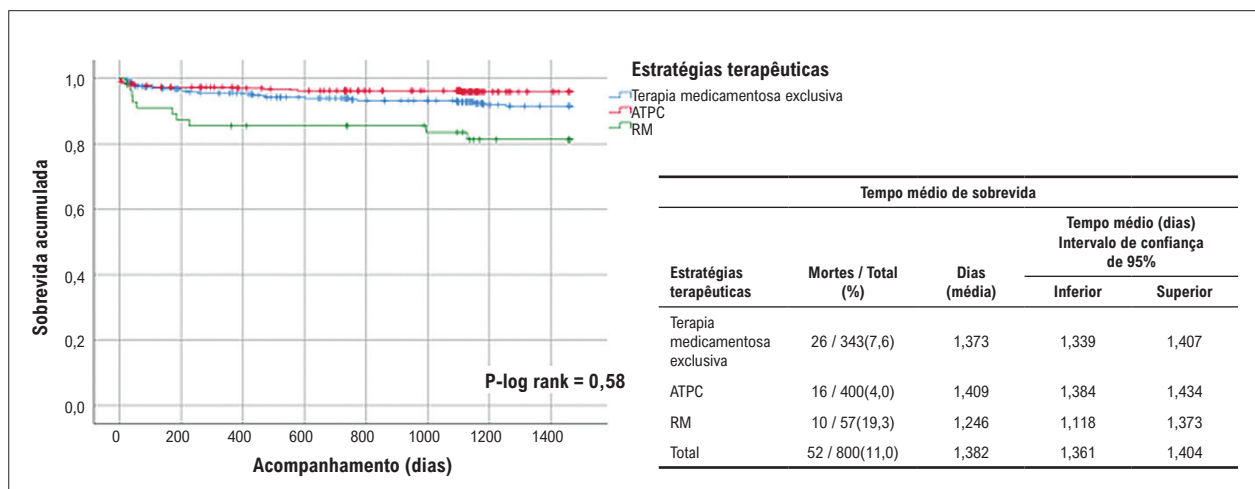


Figura 3 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para mortalidade por infarto do miocárdio durante o acompanhamento por quatro anos. ATPC: angioplastia transluminal percutânea coronária; RM: revascularização do miocárdio.

Tabela 2 – Hazard ratios (HR) [Intervalos de confiança de 95% (IC95%)] de mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana dos 800 participantes do ERICO segundo estratégias de tratamento após um evento coronariano agudo

Mortalidade por todas as causas (Total de mortes =140)	180 dias	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos
Sem ajuste					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,74 (0,41 - 1,35)	0,62 (0,36 - 1,04)	0,53 (0,35 - 0,82)	0,51 (0,34 - 0,75)	0,53 (0,37 - 0,75)
RM	2,21 (0,99 - 4,93)	2,12 (1,07 - 4,20)	1,32 (0,69 - 2,53)	1,24 (0,68 - 2,25)	1,15 (0,65 - 2,03)
Ajustado por idade e sexo					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,79 (0,43 - 1,43)	0,64 (0,38 - 1,09)	0,55 (0,36 - 0,85)	0,52 (0,35 - 0,77)	0,55 (0,38 - 0,78)
RM	2,02 (0,90 - 4,51)	1,91 (0,96 - 3,78)	1,18 (0,62 - 2,26)	1,11 (0,61 - 2,01)	1,04 (0,59 - 1,84)
Ajuste multivariado¹					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,52 (0,22 - 1,25)	0,46 (0,21 - 0,99)	0,38 (0,21 - 0,69)	0,41 (0,24 - 0,7)	0,42 (0,26 - 0,70)
RM	0,90 (0,25 - 3,21)	1,10 (0,4 - 2,99)	0,59 (0,23 - 1,54)	0,64 (0,27 - 1,54)	0,62 (0,28 - 1,39)
Mortalidade por DCV (Total de mortes = 88)					
Sem ajuste					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,81 (0,41 - 1,59)	0,69 (0,37 - 1,3)	0,61 (0,37 - 1,03)	0,50 (0,31 - 0,81)	0,49 (0,31 - 0,78)
RM	2,61 (1,08 - 6,29)	2,60 (1,2 - 5,65)	1,68 (0,81 - 3,51)	1,43 (0,72 - 2,84)	1,44 (0,75 - 2,77)
Ajustado por idade e sexo					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,84 (0,43 - 1,67)	0,72 (0,38 - 1,34)	0,63 (0,38 - 1,06)	0,51 (0,32 - 0,83)	0,50 (0,31 - 0,79)
RM	2,36 (0,98 - 5,69)	2,31 (1,06 - 5,03)	1,49 (0,71 - 3,11)	1,25 (0,63 - 2,49)	1,27 (0,66 - 2,45)
Ajuste multivariado¹					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,56 (0,2 - 1,54)	0,54 (0,22 - 1,32)	0,46 (0,22 - 0,94)	0,40 (0,20 - 0,79)	0,39 (0,20 - 0,73)
RM	1,15 (0,31 - 4,26)	1,17 (0,37 - 3,66)	0,77 (0,26 - 2,27)	0,83 (0,31 - 2,22)	0,84 (0,34 - 2,07)
Mortalidade por DAC (Total de mortes = 52)					
Sem ajuste					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,86 (0,37 - 1,98)	0,62 (0,29 - 1,36)	0,63 (0,32 - 1,23)	0,57 (0,29 - 1,10)	0,51 (0,27 - 0,94)
RM	3,44 (1,27 - 9,29)	3,38 (1,43 - 7,96)	2,54 (1,12 - 5,76)	2,58 (1,19 - 5,61)	2,42 (1,16 - 5,01)
Sem ajuste por idade e sexo					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,91 (0,39 - 2,10)	0,65 (0,30 - 1,41)	0,65 (0,33 - 1,28)	0,59 (0,30 - 1,13)	0,52 (0,28 - 0,97)
RM	3,16 (1,17 - 8,57)	3,06 (1,3 - 7,25)	2,29 (1,00 - 5,2)	2,31 (1,06 - 5,03)	2,19 (1,05 - 4,55)
Ajuste multivariado¹					
Tratamento medicamentoso	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
ATPC	0,49 (0,12 - 2,02)	0,39 (0,10 - 1,50)	0,31 (0,10 - 0,91)	0,29 (0,10 - 0,84)	0,24 (0,09 - 0,63)
RM	0,85 (0,17 - 4,21)	1,01 (0,26 - 3,93)	0,76 (0,21 - 2,75)	0,91 (0,29 - 2,86)	0,93 (0,33 - 2,58)

¹ Ajustada por idade, sexo, tipo de síndrome coronariana aguda (angina instável, infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento, história de doença arterial coronariana prévia, tabagismo (atual, passado ou nunca), hipertensão (sim/não), diabetes (sim/não), e fração de ejeção de acordo com o número de artérias principais ou quais de seus ramos obstruídos (≥ 50%) (sem obstrução, um vaso, dois vasos, múltiplos vasos); ATPC: angioplastia transluminal percutânea coronária; RM: revascularização do miocárdio.

foram submetidos à revascularização [ATPC (n=28011) e RM (n=6,227)] ou terapia medicamentosa exclusiva (n=16014). Durante o acompanhamento de seis anos, os pacientes submetidos a RM [HR: 0,53 (IC95% 0,47–0,60)] e ATPC [HR: 0,64 (IC95% 0,60–0,69)] apresentaram menor risco de mortalidade em comparação ao subgrupo submetidos à terapia medicamentosa exclusiva.

Em nosso estudo, os pacientes que se submeteram a RM (n=52) após o evento índice apresentaram as taxas mais baixas de sobrevida para mortalidade em quatro anos de acompanhamento em modelos sem ajustes e modelos ajustados por idade e sexo. Contudo, esses achados não foram confirmados nos modelos multivariados. Provavelmente, o pequeno número de casos de RM não nos permitiu detectar significância estatística em nossa análise multivariada para mortalidade por todas as causas, DCV e DAC, como observamos para o subgrupo ATPC.

Pontos fortes do estudo

Este estudo oferece uma oportunidade única de avaliar a sobrevida e a mortalidade (todas as causas, DCV e DAC) em longo prazo, de acordo com as estratégias de tratamento adotadas após a SCA em uma população de renda média-baixa atendida no serviço secundário. Ainda, a maioria dos estudos anteriores não descreveram os efeitos do tratamento clínico sobre a mortalidade específica, como nós fizemos.

Limitações

Por se tratar de um estudo observacional, não podemos extrapolar nossos achados a outras populações. Além disso, há fatores de confusão que não podem ser controlados, incluindo viés de seleção das estratégias de tratamento. Além disso, a angiografia invasiva para o diagnóstico de obstrução coronária não foi realizada por um único profissional ou por uma equipe restrita de profissionais. No entanto, um cardiologista do estudo ERICO revisou todos os casos cuidadosamente e fez a classificação de acordo com a extensão da doença obstrutiva.

Finalmente, embora tenhamos observado uma taxa baixa de nova intervenção cardiológica nos subgrupos (menos que 1% dos participantes necessitaram de RM após ATPC) nos quatro anos de acompanhamento, a possibilidade de que taxas mais altas possam ser encontradas em um acompanhamento mais longo não pode ser excluída.

Referências

1. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global Perspective on Acute Coronary Syndrome: A Burden on the Young and Poor. *Circ Res*. 2014;114(12):1959-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302782.
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
3. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in Patients with Acute Non-Q-Wave Myocardial Infarction Randomly Assigned to an Invasive as Compared with a Conservative Management Strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(25):1785-92. doi: 10.1056/NEJM199806183382501.

Conclusões

No estudo ERICO, a estratégia de reperusão por ATPC foi associada com melhor prognóstico em longo prazo em todos os subtipos de SCA durante os quatro anos de acompanhamento. Nossos achados foram confirmados mesmo considerando somente os casos de IAMSSST. O avanço da tecnologia com a emergência de *stents* de metal e farmacológicos pode ter favorecido a ATPC como tratamento de escolha nesta população de renda média-baixa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bruno TC, Bittencourt MS, Quidim AVL, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM, Goulart AC; Obtenção de dados: Bruno TC, Quidim AVL, Goulart AC; Análise e interpretação dos dados: Bruno TC, Bittencourt MS, Quidim AVL, Santos IS, Goulart AC; Análise estatística: Bruno TC, Goulart AC; Redação do manuscrito: Bruno TC, Quidim AVL, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM, Goulart AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bruno TC, Bittencourt MS, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM, Goulart AC.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Tatiana C. Bruno pela Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HU-USP sob o número de protocolo CAAE: 82801318-0-0000-0076 / Registro CEP/HU/USP 1692/18. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

6. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A Prospective Randomized Trial of Triage Angiography in Acute Coronary Syndromes Ineligible for Thrombolytic Therapy. Results of the Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):596-605. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00284-8.
7. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, et al. Early Aggressive versus Initially Conservative Treatment in Elderly Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(9):906-16. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.008.
8. Wijeyundera HC, Sidhu MS, Bennell MC, Qiu F, Ko DT, Knudtson ML, et al. Predictors of Initial Revascularization versus Medical Therapy Alone in Patients with Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing an Invasive Strategy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):e003592. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003592.
9. São Paulo. Prefeitura Municipal. Dados Demográficos dos Distritos Pertencentes as Subprefeituras. São Paulo: Prefeitura Municipal; 2012.
10. Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, et al. Design and Baseline Characteristics of a Coronary Heart Disease Prospective Cohort: Two-Year Experience from the Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome Study (ERICO Study). *Clinics.* 2013;68(3):431-4. doi: 10.6061/clinics/2013(03)rc02.
11. São Paulo. Prefeitura Municipal. Butantã, Região Oeste, Sumário de Dados 2004. São Paulo: Prefeitura Municipal; 2015.
12. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of Acute Coronary Syndromes. Variations in Practice and Outcome; Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002;23(15):1177-89. doi: 10.1053/ehj.2001.3081.
13. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies: A Statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2003;108(20):2543-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000100560.46946.EA.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehm355.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457.
16. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34(2):187-220.
17. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501. doi: 10.1056/NEJM199408253310802.
18. Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95. doi: 10.1056/NEJM199408253310801.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons