

Avaliação Comparativa do Valor Prognóstico de Quatro Marcadores Bioquímicos de Lesão Miocárdica pós Intervenções Percutâneas Utilizando Stents Coronarianos

Marinella Centemero, Amanda Sousa, Rodolfo Staico, Alexandre Abizaid, Fausto Feres, Luiz Fernando Tanajura, Luiz Alberto Mattos, Áurea Chaves, Ibraim Pinto, Camila Sarteschi, Angela Paes, J. Eduardo Sousa
São Paulo, SP

Objetivo

Verificar o efeito prognóstico das alterações de quatro marcadores de lesão miocárdica (CKMB atividade/massa e troponinas T e I) pós-stent em relação à ocorrência de morte, infarto e novos procedimentos de revascularização em um ano e determinar a incidência e as variáveis preditoras de suas elevações.

Métodos

Em 199 pacientes tratados por stents em artérias naturais foram mensurados os quatro marcadores em três períodos: pré-procedimento, 6-8h e 14-18h pós-stent. Curvas de sobrevivência e a regressão logística de Cox determinaram o impacto prognóstico das alterações na ocorrência de eventos cardíacos em um ano.

Resultados

A incidência das alterações dos 4 marcadores pós-stent é relativamente frequente (6,1% a 32,8%), associa-se à maior complexidade das lesões tratadas (longas e angulações >45°) e ao desenvolvimento de intercorrências durante o procedimento (oclusão de ramos secundários, presença de angina e alterações eletrocardiográficas). A sobrevivência livre de infarto e nova revascularização foi significativamente menor somente nos pacientes com elevação da CKMB atividade pós-procedimento em comparação àqueles sem esta alteração (60% x 85,08%, $p=0,025$). Influenciaram a sobrevivência livre de eventos o diabetes mellitus (OR: 2,27, $p=0,0256$), pré-dilatação com balão (OR: 3,16, $p=0,0082$) e elevação da CKMB atividade pós-procedimento (OR: 3,64, $p=0,0162$).

Conclusão

A recomendação da monitoração sistemática da CKMB atividade pós-stent coronário baseia-se na compreensão do seu comportamento clínico e laboratorial, nos resultados dos estudos que relacionam a elevação de seus níveis pós-procedimento à pior evolução tardia e ao baixo custo do exame.

Palavras-Chave

Stent, marcadores bioquímicos, prognóstico

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Endereço para correspondência – Dra. Marinella Centemero – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Cep 04012-909 – São Paulo – SP
E-mail: patrizia@cardiol.br
Recebido para publicação em 03/02/2004
Aceito em 29/09/2004

A avaliação sistemática da creatinaquinase (CK total) e da subfração MB (CKMB) pós-intervenção coronária percutânea revela que 5% a 40% dos pacientes tratados com sucesso apresentam elevação do nível sérico destas enzimas, o que provavelmente representa necrose miocárdica em algum grau¹⁻³. Recentemente, a análise de outros marcadores bioquímicos muito sensíveis e específicos para a identificação de lesão miocárdica (CKMB massa / troponinas T e I) intensificou a detecção deste fenômeno, que tem sido muito mais frequentemente observado com a utilização dos stents coronários^{4,5}.

Com a finalidade de estabelecer o significado clínico destas alterações e seu impacto na ocorrência de eventos cardíacos adversos este estudo teve como objetivos: 1) verificar a incidência das elevações da CKMB atividade e massa e das troponinas T e I pós-implante eletivo de stents coronários; 2) analisar a associação entre a elevação destes marcadores e as variáveis clínicas, angiográficas, técnicas e intercorrências periprocedimento; 3) determinar o efeito prognóstico da elevação dos 4 marcadores pós-intervenção em relação à ocorrência de morte, infarto do miocárdio e novos procedimentos de revascularização na evolução de um ano.

Métodos

Este estudo foi constituído de 199 pacientes consecutivos submetidos ao implante eletivo de stents coronários para o tratamento de estenoses localizadas nas artérias coronárias naturais, e incluídos, prospectivamente, na Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de agosto/2001 a janeiro/2002, atendendo os critérios de inclusão: ambos os sexos, sem restrição quanto à idade; níveis normais de CKMB atividade nas 24h precedendo a intervenção; portadores de angina estável ou instável, clinicamente controlada (sem recorrência de dor nas últimas 2 semanas precedendo o tratamento percutâneo, de modo a reduzir as chances de elevação das troponinas pré-procedimento) ou assintomáticos com isquemia detectada por testes funcionais; presença de obstrução > 50% da luz em 1 ou mais vasos, com lesões primárias e anatomicamente favoráveis ao implante do stent; ausência de disfunção ventricular esquerda grave (FE > 0,30); tratamento eletivo e com sucesso angiográfico ao final do procedimento. Os critérios de exclusão foram: insuficiên-

cia renal (creatinina > 2,0 mg/dl); presença de comorbidades que pudessem afetar a sobrevivência tardia; história recente (< 3 meses) de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) ou infarto do miocárdio; contra-indicação para o uso de aspirina e tienopiridínicos; lesões > 50% em tronco de coronária esquerda não protegido; procedimentos de ablação ou de braquiterapia associados ao stents; stents com eluição de drogas e tratamento de enxertos de veia safena. **Protocolo pré-intervenção:** 24h pré-procedimento os pacientes eram submetidos à coleta de sangue para as dosagens dos 4 marcadores (CKMB atividade, CKMB massa, troponinas T e I) e tratados com aspirina (200 mg/dia) associada a um tienopiridínico (ticlopidina, 500 mg/dia ou clopidogrel, dose de ataque de 300 mg seguidos por 75 mg/dia). Foram empregadas as técnicas rotineiras para implante ótimo do stent (pré-dilatação, se necessária, liberação da endoprótese e posterior dilatação com alta pressão) e registrados os dados técnicos relevantes da intervenção (número, diâmetro e extensão do stent, pré-dilatação com balão, número, tempo e pressão máxima das insuflações) e as intercorrências periprocedimento (angina, alterações do segmento ST, distúrbios do ritmo, oclusão de ramos, presença de dissecções e trombos, enjaulamento de ramos, espasmo coronariano, alterações do fluxo arterial e embolização distal) que pudessem ter relação com a elevação dos marcadores. **Avaliação hospitalar:** após o procedimento, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e eletrocardiográfica, além da coleta dos marcadores realizada em 2 períodos: 6 a 8h pós-procedimento (amostra 1) e no dia seguinte pela manhã, em média 14 a 18h pós-intervenção (amostra 2). Somente o resultado da CKMB atividade pré e pós-procedimento, rotineiramente utilizada em nosso Serviço, estava disponível para avaliação imediata. A alta hospitalar ocorreu na manhã do dia seguinte, após avaliação clínica, do eletrocardiograma e do resultado da CKMB atividade. Os resultados dos outros 3 marcadores (CKMB massa/ troponinas T e I) não estavam disponíveis pré e pós intervenção e não interferiram na decisão da alta. **Métodos laboratoriais para a dosagem dos marcadores bioquímicos:** 1) CKMB atividade - foi determinada pelo método imunoenzimático colorimétrico, por meio do reativo Starter® (Roche Diagnostics Corp-Mannheim, Alemanha) no aparelho BM/Hitachi 912® (Roche-Suíça), sendo os valores considerados normais entre 0 a 10 UI/l; 2) CKMB massa: Foi medida pelo método imunométrico, (determinação quantitativa) utilizando anticorpos mono e policlonais associados a reações de quimioluminescência. O valor normal máximo de referência é 4,45 ng/ml. O teste emprega o Immulite Analyser® (Diagnostic Products Corporation-Los Angeles, USA); 3) troponina T - dosada pelo método do imunoensaio de eletroquimioluminescência, utilizando o Elecsys® (Roche Diagnostics Corp - Mannheim, Alemanha). Valores $\geq 0,1$ ng/ml são clinicamente relevantes; 4) troponina I - determinada pelo método imunométrico empregando o Immulite Analyser® (DPC-Diagnostic Products Corporation-Los Angeles, USA), utilizando anticorpos antitroponina I e reações de quimioluminescência. São considerados normais valores abaixo de 1,0 ng/ml.

Os pacientes foram acompanhados na Seção de Angioplastia Coronária com 5 retornos programados: 15 e 30 dias (avaliação clínica/hematológica); e aos 3, 6 e 12 meses (avaliação clínica e provas funcionais). **Definições:** *sucesso angiográfico* - lesão residual < 30%, ausência de trombos e dissecções nas bordas do stent e fluxo normal (TIMI 3); *sucesso clínico* - sucesso angiográfico e ausência de morte, infarto e cirurgia de emergência; *infarto peri-*

procedimento - elevação do CKMB atividade > 3 vezes o valor normal, associada ou não a novas ondas Q; *cirurgia de emergência* - cirurgia de revascularização realizada em até 24h após o procedimento, em situação de isquemia aguda relacionada ao vaso tratado; *reestenose angiográfica* - estenose na lesão-alvo igual ou superior a 50%; *revascularização do vaso-alvo* - novo procedimento percutâneo ou cirúrgico devido à reestenose ou progressão da doença coronária; *revascularização do vaso não-alvo* - novo procedimento percutâneo ou cirúrgico em outro vaso para o tratamento de estenoses >50%; *morte cardíaca* - qualquer causa cardíaca de óbito; *eventos maiores* - morte cardíaca, infarto do miocárdio e novos procedimentos de revascularização no 1º ano pós-implante de stent; **Análise estatística** - os resultados foram expressos em média e desvio padrão para as variáveis quantitativas, e as qualitativas expressas em frequências absolutas e relativas (porcentuais). As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fischer. A regressão logística foi realizada para determinar os fatores independentes associados à elevação de cada um dos 4 marcadores pós-stent. As probabilidades acumuladas de eventos adversos (morte, infarto e novos procedimentos de revascularização) foram estimadas pelas curvas de Kaplan-Meier e a presença de diferenças pelo teste *log-rank*. A regressão de Cox foi utilizada para determinar as variáveis com valor prognóstico independente para ocorrência de eventos. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram selecionados, de 8/2001 a 01/2002, 202 pacientes, sendo 3 excluídos devido a níveis elevados de CKMB atividade 24h pré-intervenção, restando portanto 199 pacientes para implante de stent e avaliação neste estudo. As características clínicas dos casos encontram-se na tabela I. Todos os pacientes exibiam CKMB atividade normal 24h antes do implante do stent (conforme exigência protocolar); e também observou-se que a maioria apresentava os demais marcadores dentro dos limites normais (resultados aferidos posteriormente). O percentual de elevação destes marcadores pré-stent variou de 4,5% (troponina I) a 9,5% (CKMB massa). As características angiográficas pré-intervenção e as características técnicas do procedimento podem ser observadas na tabela II. Destacamos o uso de 216 stents (1,1/pacien-

Tabela I - Características demográficas

Variáveis	
Idade (média e desvio padrão) - (anos)	60,3 (DP 10,16)
Idosos (> 70 anos)	36 (18%)
Sexo Feminino	72 (36,2%)
Fatores de risco	
Diabetes melito	66 (33,2%)
Pacientes diabéticos em uso de insulina	17 (8,5%)
Hipertensão arterial	139 (69,8%)
Hipercolesterolemia	124 (62,3%)
Tabagismo atual	47 (23,6%)
Antecedentes cardiovasculares	
Infarto do miocárdio	119 (59,8%)
Intervenção percutânea	42 (21,1%)
Cirurgia de revascularização	15 (7,5%)
Quadro clínico pré-intervenção	
Assintomático / Isquemia silenciosa	72 (36,1%)
Angina estável	65 (32,7%)
Angina instável	62 (31,2%)



te), sendo que em 15 (7,6%) casos empregaram-se 2 ou mais próteses. Durante o implante do stent, 49 (24,6%) pacientes apresentaram angina relacionada à oclusão de ramos em 14 (28,5%), ao espasmo em 7 (14,3%) e o restante à insuflação do balão. Em 41 (20%) casos observaram-se alterações transitórias do segmento ST ou distúrbios do ritmo cardíaco. Outras intercorrências incluíram a presença de linhas de dissecação em 22 (11%) casos e espasmo coronário em 21 (10,5%). Quanto aos 148 ramos enjaulados pela prótese, 43 (23%) exibiram oclusão, evoluindo com angina em 14 (32,5%) e/ou alterações eletrocardiográficas em 10 (23,3%). Houve formação de trombos em 5 (2,5%) casos, necessitando de insuflações adicionais e/ou o uso de inibidores da glicoproteína IIb-IIIa. Nos 6 (3%) pacientes com alterações do fluxo, 4 (67%) não demonstraram sua normalização até o final da intervenção.

Resultados hospitalares - o sucesso do implante do stent sem complicação clínica ou angiográfica foi elevado (193/199 = 97%). Os 6 (3%) casos restantes foram considerados insucessos: 2 por não se ter conseguido ultrapassar a lesão-alvo; 3 por exibirem ao final do implante de *stent* fluxo TIMI-2 e o último por apresentar elevação da CKMB > 3 vezes o valor normal, sem alterações do eletrocardiograma (infarto sem onda Q). Assim, as complicações maiores na fase hospitalar resumem-se a um infarto periprocedimento (0,5%). Não houve casos de trombose aguda ou subaguda. A média dos dias de hospitalização foi de 1,1 dias (DP 0,5).

Evolução tardia - nesta fase, 100% dos pacientes tratados com sucesso foram avaliados (193 de 199 casos). Em 4 as informações cessaram com 6 meses, não sendo apurados quaisquer eventos maiores até então. Nos 193 acompanhados verificou-se: 1) óbito cardíaco em 2 (1%): um ocorrendo 2 meses após a revascularização percutânea (morte súbita) e o outro, 10 meses após o implante de stent, devido a infarto do miocárdio, sendo que ambos não apresentavam elevação dos marcadores logo após

procedimento; 2) infarto do miocárdio com onda Q em 1 (0,5%); 3) revascularizações da lesão-alvo em 25 (13%), sendo 22 percutâneas e 3 cirúrgicas. Desta forma, no período de 1 ano, 28 (14,5%) pacientes apresentaram eventos cardíacos maiores. Ocorreram ainda 2 mortes de origem não cardíaca relacionadas à neoplasia de fígado e à septicemia secundária a um quadro de colecistite aguda; 4 (2,1%) pacientes apresentaram acidente vascular cerebral (isquêmico) e em outros 7 (3,6%) casos houve progressão da doença coronária e realizados novos procedimentos de revascularização em vasos não-alvo (3 percutâneos e 4 cirúrgicos).

Comportamento dos marcadores bioquímicos - na figura 1 estão dispostos os percentuais de pacientes que exibiam alterações dos marcadores após o procedimento, sendo que a elevação mais freqüente ocorreu na 2ª amostra. A CKMB atividade (MBa) elevou-se em 12 (6,1%) pacientes, dos quais 11 apresentaram aumentos discretos, da ordem de 1 a 3 vezes o valor normal. No caso restante a elevação foi de 5 vezes. Quanto à CKMB massa (MBm), o aumento de seus níveis ocorreu em 65 (32,8%) pacientes e foi categorizado nas seguintes faixas: > 1x e < 3x normal - 74%; ≥ 3x e < 5x normal - 9%; ≥ 5x - 17%. Em 22 (34%) casos a elevação ocorreu de forma isolada, sem alteração concomitante dos outros 3 marcadores. As troponinas T e I (respectivamente, TnT e TnI) apresentaram comportamento semelhante, elevando-se respectivamente em 23% e 20,2% dos pacientes na 2ª amostra.

Associação entre os marcadores bioquímicos e as variáveis clínicas, angiográficas, técnicas e intercorrências do procedimento (análise univariada) - em relação às variáveis clínicas analisadas (tab. I), estas não se relacionaram às alterações dos marcadores pós-stent. Quanto às características angiográficas da lesão, verificamos que a presença de ângulos > 45° (TnI +22% x TnI -6,7%, p=0,002), a extensão acima de 20mm (MBa +42% x MBa -15,5%, p=0,009 e MBm +27% x MBm -12%, p=0,017) e lesões tipo B₂/C (MBm +87% x MBm -75%, p=0,027) associaram-se à significativa elevação pós-intervenção de pelo menos um dos marcadores. No tocante às variáveis técnicas do procedimento (pré-dilatação com balão, tempo de insuflação do balão > 120s, pressão > 16 atmosferas, relação número de stents implantados por paciente > 1 e diâmetro do stent < 3 mm) nenhuma delas associou-se à elevação de qualquer um dos 4 marcadores analisados. Já as intercorrências que surgiram durante a intervenção associaram-se, freqüentemente, às alterações dos marcadores: na análise univariada, a presença de angina, as alterações eletrocardiográficas e a oclusão de ramos foram as variáveis que se

Tabela II - Características angiográficas pré-intervenção/ características técnicas do procedimento	
Variáveis	
Extensão de doença coronária	
Multiarterial	76 (38,2%)
Vaso tratado	
Descendente anterior / Diagonal	87 (43,7%)
Coronário direita	64 (32,2%)
Circunflexa	47 (23,6%)
Tronco coronária esquerda protegido	1 (0,5%)
Localização da lesão-alvo	
Ostial / Proximal	90 (45,2%)
Terço médio / distal	109 (54,8%)
Extensão > 20 mm	34 (17,1%)
Características morfológicas importantes	
Calcificação	59 (29,6%)
Angulação > 45°	21 (10,5%)
Borda irregular	54 (27,1%)
Presença de trombo	15 (7,5%)
Ramos envolvidos	145 (72,8%)
Fluxo TIMI < 3	23 (11,5%)
Tipo B ₂ / C	158 (79,4%)
Pré-dilatação com balão	
Tempo total de insuflação (seg)	
≤ 120	173 (87,4%)
≥ 120 e ≤ 180	25 (12,6%)
Média	87,86s
Pressão máxima de insuflação (atm)	
≤ 16	139 (70,2%)
> 16 e ≤ 20	59 (29,8%)
Média	15,2 atm

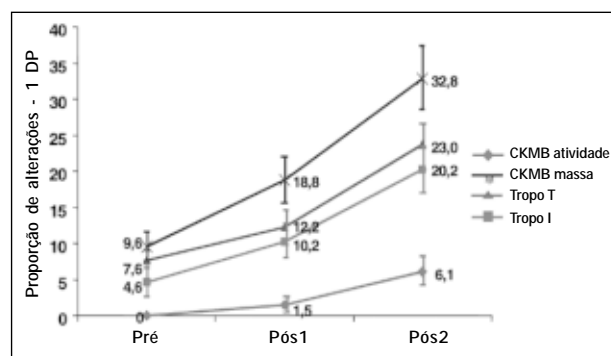


Fig. 1 - Gráfico comparativo do percentual de pacientes que apresentaram elevação dos marcadores bioquímicos nos três períodos analisados: pré-intervenção, primeira amostra = Pós 1 (6-8 horas) e segunda amostra = Pós 2 (14-18 horas).

relacionaram à elevação de pelo menos 2 marcadores pós-stent. A regressão logística identificou os fatores independentemente associados à alteração de cada um dos marcadores, constatando-se que a oclusão de ramos foi a única variável com valor prognóstico independente para a elevação de todos os 4 marcadores analisados neste estudo: (MBa: OR=7,0; IC 95%= 2,0-24,4; p=0,002; MBm: OR=3,0; IC 95%=1,37-6,6; p=0,005; TnT: OR=3,25; IC 95%=1,45-7,26; p=0,004; TnI: OR=4,29; IC 95%=1,92-9,6; p=0,0004). Por sua vez, a presença de angina durante o procedimento esteve independentemente relacionada à elevação da MBa (OR=4,27; IC 95%=1,22-14,9; p=0,022) e da TnI (OR=2,53; IC95%=1,19-5,39; p=0,015), ao passo que as alterações transitórias do eletrocardiograma foram independentemente associadas à elevação da MBm (OR=2,40; IC95%=1,15-4,99; p=0,019) e da TnT (OR=2,21; IC95%=1,0-4,85; p=0,047).

A sobrevivência livre de eventos maiores foi de 83,77% nos 193 pacientes acompanhados por 1 ano. As curvas de Kaplan Meier para sobrevivência livre de infarto e novos procedimentos de revascularização nos pacientes com e sem alteração dos marcadores estão nas figuras 2, 3, 4 e 5. A regressão de Cox identificou as variáveis que influenciaram a sobrevivência livre de eventos adversos: a elevação de CKMB atividade pós-stent (OR:3,64; IC 95%=1,27-10,4; p=0,016), a pré-dilatação com balão (OR=3,16; IC 95%=1,34-7,41; p=0,0082) e a presença do diabetes mellitus (OR=2,27; IC 95%=1,10-4,67; p=0,025).

Discussão

Nossos resultados revelam que a elevação dos marcadores de lesão miocárdica pós-implante eletivo de stent é frequente, variando de 6,1% a 32,8% dos casos. Verificamos, também, que em procedimentos eletivos, a presença de características de maior complexidade das lesões (extensão e angulação) e, principalmente, as intercorrências durante a intervenção (oclusão de ramos e a presença de angina e alterações eletrocardiográficas) estão fortemente associadas à elevação destes marcadores. Ao final de 1 ano, a sobrevivência livre de eventos foi significativamente menor somente nos pacientes que apresentaram elevação da CKMB atividade pós-stent. As variáveis independentes que influenciaram negativamente a evolução clínica foram: o diabetes mellitus, a pré-dilatação e a elevação da CKMB atividade pós-stent.

Comportamento das alterações dos marcadores pós-intervenção - Observamos que a CKMB atividade elevou-se em 12 casos (6,1%) pós-stent. Na maioria deles (92%) não excedeu o valor acima de 3 vezes o normal. Em apenas 1 caso este valor foi ultrapassado, caracterizando infarto periprocedimento. Os percentuais de elevação da CKMB atividade em nosso estudo são inferiores àqueles encontrados na literatura, em geral, ocorrendo em 15 a 25% dos casos^{2,6,7}, o que pode ser atribuído à exclusão de pacientes mais propensos à liberação enzimica (portadores de lesões em enjer-

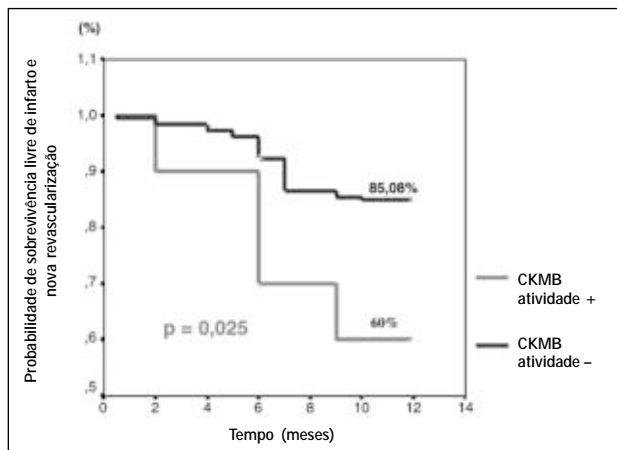


Fig. 2 - Curvas de sobrevivência livre de infarto e novos procedimentos de revascularização em pacientes com e sem elevação da CKMB atividade.

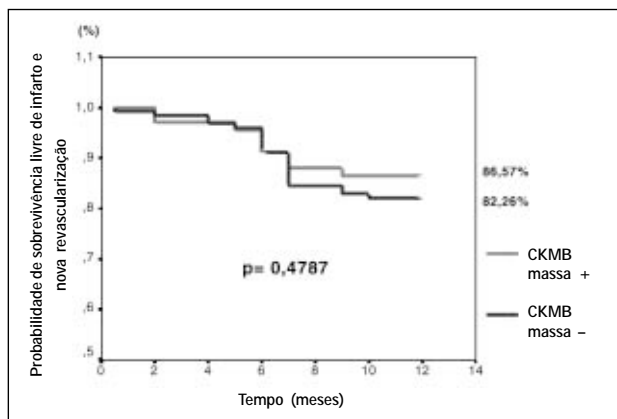


Fig. 3 - Curvas de sobrevivência livre de infarto e novos procedimentos de revascularização em pacientes com e sem elevação da CKMB massa.

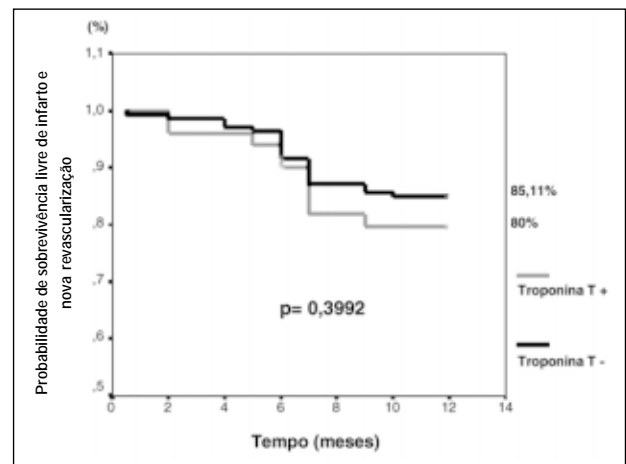


Fig. 4 - Curvas de sobrevivência livre de infarto e novos procedimentos de revascularização em pacientes com e sem elevação da troponina T.

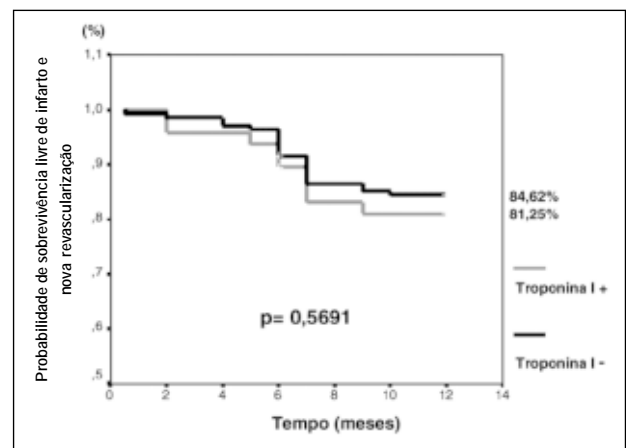


Fig. 5 - Curvas de sobrevivência livre de infarto e novos procedimentos de revascularização em pacientes com e sem elevação da troponina I.



tos de veia safena e aqueles com síndrome coronária aguda recente)^{8,9} e também à influência das características técnicas e da estratégia de invasividade controlada que caracterizaram nossas intervenções (tempo total de insuflação do balão < 120s em 87% dos casos, pressão máxima de liberação do stent ≤ 16 atmosferas em 70% e implante direto da prótese em 45% dos casos). A CKMB massa foi o marcador que mais frequentemente se elevou pós-stent (32,8%), porém em mais de dois terços dos casos (74%) não ultrapassou os níveis acima de 3 vezes o normal, ao passo que as troponinas I e T, consideradas como padrão para detecção de mionecrose, apresentaram um comportamento similar com elevação de 20 a 23% na 2ª amostra pós-stent. Pesquisadores revelam que a elevação destes 3 marcadores pós-intervenção situa-se entre 20 a 40%¹⁰⁻¹², em geral superando os percentuais das enzimas cardíacas, particularmente da CKMB atividade, concordado com nossos achados. Verificamos também que todos os 4 marcadores elevaram-se mais frequentemente na 2ª amostra pós-procedimento. Assim, se optarmos por realizar apenas uma mensuração dos marcadores, o ideal seria escolher a aferição entre 12 e 18h pós-stent, equivalente à 2ª amostra, pela possibilidade de somar todas as repercussões temporais possíveis da dilatação.

Impacto das alterações dos marcadores pós-stent na evolução de 1 ano na evolução - Quando analisamos os pacientes de acordo com a elevação de cada um dos 4 marcadores, observamos que a sobrevivência livre de eventos foi significativamente menor somente naqueles com elevação da CKMB atividade pós-stent, que ocorreu em apenas 12 pacientes, sendo 92% (11 pacientes) com níveis situados entre 1 a 3 x acima do valor normal. Ainda assim, tais alterações estiveram relacionadas à pior evolução clínica, o que nos leva a crer que é este o marcador que identifica o que é clinicamente relevante, com um impacto negativo na evolução tardia. A fisiopatologia envolvida neste processo ainda não está completamente esclarecida, entretanto Ishikawa e cols.¹³ ao realizarem estudos experimentais em cães verificaram que a oclusão coronária por mais de 20min associava-se à liberação enzimática (CK total e CKMB) e produzia evidência histopatológica de necrose miocárdica, (ou seja, lesão irreversível), uma constatação com implicações diagnósticas e terapêuticas relevantes¹⁴⁻¹⁶. Além disso, quando decomparamos os eventos combinados verificamos que os pacientes com elevação da CKMB atividade pós-stent apresentaram tendência à maior mortalidade (10,6% x 0,6%, $p=0,10$) e procedimentos adicionais de revascularização (30% x 12%, $p=0,14$) em 1 ano, o que poderia estar relacionado a microembolizações de colaterais durante a intervenção que aumentariam os riscos de eventos, intensificando os efeitos isquêmicos de uma oclusão coronária subsequente no mesmo local. Seria possível também que a liberação enzimática identificasse pacientes vulneráveis a eventos na mesma área, no futuro, determinando uma população de alto risco com tendência a desenvolver mionecrose frente ao menor estímulo (síndrome de liberação)^{17,18}. Quanto aos outros 3 marcadores verificamos que apesar da maior incidência de suas alterações pós-stent, isto não influenciou negativamente a evolução tardia. Estudos examinaram o impacto da elevação das troponinas e a ocorrência de eventos cardíacos maiores em pacientes tratados percutaneamente, não se verificando diferenças significantes em pacientes com e sem elevação desses marcadores¹⁹. Tais resultados indicam que as troponinas são muito sensíveis e específicas na identificação do dano miocárdico, o que é particularmente desejável

em situações críticas, como na síndrome coronária aguda^{20,21}. Entretanto, não se conhece ainda o valor limite acima do qual confirma-se o diagnóstico de infarto pós-intervenção percutânea, que é o desfecho que tem impacto prognóstico negativo.

Variáveis associadas à liberação dos marcadores bioquímicos

- É interessante observar a influência dos aspectos anatômicos de complexidade das obstruções coronárias, representados por extensão > 20 mm, angulações excessivas e lesão B₂/C (envolvimento de ramos laterais, calcificação excessiva, presença de trombo e fluxo coronário anormal) e que associaram-se à elevação dos marcadores bioquímicos. Como estas características oferecem maior dificuldade à passagem ou à ação do instrumental, possibilitam mais frequentemente a embolização de fragmentos da placa, o desprendimento de agregados plaquetários e/ou à oclusão de ramos, provocando mionecrose detectada pelos marcadores^{22,23}.

Características do procedimento e intercorrências em sala

Quanto à técnica propriamente dita, em cerca da metade dos casos foi realizado o implante direto do stent, sem a necessidade de pré-dilatação com o balão, tendo como vantagem principal proporcionar menor dano à parede vascular²⁴. Estudos recentes que avaliaram essas 2 técnicas demonstraram equivalência em relação aos resultados imediatos e tardios^{25,26}. Em nossa pesquisa, o achado laboratorial demonstrou que a incidência de pré-dilatação entre os casos com e sem alteração dos marcadores foi semelhante, contudo esta variável teve um peso prognóstico negativo independente na ocorrência de eventos maiores. Vale ressaltar que outros aspectos técnicos como o tempo de insuflação do balão e as pressões de liberação do stent não se relacionaram à elevação dos marcadores bioquímicos analisados.

As intercorrências verificadas durante o procedimento podem interferir no comportamento laboratorial dos marcadores bioquímicos. Em termos de repercussão laboratorial, o pior achado dentre os 3 mencionados foi a oclusão de ramos identificada como a única variável independentemente associada à elevação de todos os marcadores pós-stent; contudo seu impacto prognóstico negativo para a ocorrência de eventos maiores não foi confirmado pela regressão de Cox. Desde as investigações iniciais de Abdelmeguid e cols.^{1,27} posteriormente confirmadas por outros pesquisadores^{11,28}, a oclusão de ramos secundários é um dos fatores mais constantemente relacionados à mionecrose pós-intervenção.

Outros fatores prognósticos que influenciaram a sobrevivência livre de eventos

- A pré-dilatação praticada em cerca de 50% dos nossos pacientes, é desejável em situações de maior complexidade da lesão (calcificação, localização ostial, segmentos tortuosos e vasos ocluídos). Nesses casos a técnica proporciona condições necessárias para a liberação e o implante do stent com segurança, evitando o risco de embolização ou expansão incompleta da prótese²⁴. Em nosso estudo a influência negativa desta variável na sobrevivência livre de eventos ao final de 1 ano alerta para a possibilidade de dano à parede vascular e microembolizações na abordagem de lesões complexas, as quais poderiam apresentar maior tendência à necessidade de nova revascularização e taxas superiores de eventos combinados.

A prevalência de diabéticos em nosso grupo foi alta (33%) e não se relacionou às alterações dos marcadores pós-stent, mas a presença deste fator de risco confirma o que é documentado na literatura: a influência negativa do diabetes no prognóstico tardio dos pacientes com aterosclerose coronária, elevando os riscos de morte, infarto e outros eventos cardíacos^{29,30}. Especificamente

quanto às intervenções percutâneas, a presença do diabetes não compromete o sucesso clínico, porém a reestenose, mesmo com o uso dos stents, é elevada, o que é atribuído à hiperplasia intimal exagerada. Soma-se a isto a tendência à progressão da doença, particularmente nos dependentes de insulina, gerando a necessidade freqüente de nova revascularização³¹. Dos 193 pacientes deste estudo 64 eram diabéticos, nos quais observamos o dobro de eventos cardíacos combinados (28% x 12,5%, $p=0,015$), particularmente relacionados à necessidade de novos procedimentos de revascularização (25% x 11%, $p=0,019$), em comparação aos não diabéticos. A tendência à menor sobrevivência livre de eventos nos diabéticos (76,5% x 87,4%, $p=0,065$) foi verificada, mesmo numa amostra relativamente pequena (na qual não havia a intenção antecipada de analisar este subgrupo em particular), corroborando os resultados de vários estudos que revelaram o impacto negativo do diabetes na doença coronária e nas técnicas de revascularização percutânea e cirúrgica.

Considerações finais - O uso rotineiro de múltiplos marcadores para a identificação da mionecrose pós-stent, particularmente das troponinas, não nos parece necessário, pois não houve diferenças nas taxas de sobrevivência livre de eventos em 1 ano nos pacientes com e sem alteração destes marcadores. Por sua vez, a CKMB massa também não trouxe vantagens, pois pode elevar-se em situações não relacionadas à lesão miocárdica (manipulação da

musculatura esquelética). Em conclusão, sugerimos a monitoração sistemática da CKMB atividade pós-stent coronário. Os argumentos que justificam tal opinião baseiam-se na compreensão do seu comportamento clínico e laboratorial, no conhecimento adquirido por meio dos estudos que relacionam a elevação de seus níveis pós-procedimento à pior evolução tardia e ao baixo custo. Somentamos, ainda, que mesmo pequenas elevações deste marcador (1 e 3 vezes acima do normal), devem ser valorizadas na medida em que a sua presença tem impacto prognóstico negativo e condiciona menor sobrevivência livre de eventos adversos na evolução de um ano.

Limitações do estudo - Idealmente, o julgamento preciso do impacto prognóstico das elevações dos diferentes marcadores bioquímicos de lesão miocárdica pós-intervenção percutânea deveria incluir uma população maior e um acompanhamento clínico prolongado (≥ 5 anos). Em estudos de coorte, observacionais (como é a nossa pesquisa) que analisam pacientes estáveis submetidos a procedimentos eletivos, a ocorrência de eventos como morte, infarto e nova revascularização é menos freqüente. Desta forma, necessitaríamos de um número excepcionalmente grande de indivíduos para verificar estes fenômenos com maior freqüência, o que inviabilizaria a pesquisa quer pelos custos envolvidos quer pela impraticabilidade de realizar o acompanhamento clínico adequado a médio e a longo prazo.

Referências

- Adelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial infarctlet during percutaneous revascularization procedures. *Circulation*. 1996; 94: 3369 – 75.
- Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:241-51.
- Holmes DR Jr, Berger PB. Troponins, Necrosotopes, enzyme leaks, creatine phosphokinase bumps, and infarctlets-what 's behind this new lexicon and what does it add? *Circulation*. 2001; 104: 627-29.
- Centemero M, Abizaid A, Maldonado G, Zago A, Sousa A. O impacto da utilização dos stents na prática de cardiologia intervencionista: houve mudança na última década? *Rev. Soc. Cardiol. Estado São de Paulo*. 2000; 10 (supl. B): 15.
- Stone WG, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation*. 2001; 104: 642-7.
- Akkerhuis KM, Alexander JH, TARDIFF BE. Minor myocardial damage and prognosis. Are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation*. 2002; 105: 554-6.
- Saucedo J, Popma J, Mehran R. Lack of association of intermediate CPK-MB elevation and late mortality in patients treated with intracoronary stents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002;31 (suppl A): 215.
- Kong TQ, Meyers SN, Parker MA, Elliot MD, Davidson CJ. Predictors and late sequelae of distal embolization in patients with creatine kinase elevation following elective PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(suppl A): 360.
- Dooris M, Safian RD. Coronary Artery Bypass Grafts. In: SAFIAN R.D., FREED M.S. The Manual of Interventional Cardiology. Royal Oak. Physicians Press. 2001, p. 317-56.
- La Vecchia L, Bedogni F, Finacchi G, et al. Troponin T, troponin I and creatine kinase - MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis*. 1996; 7:535 – 40.
- Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1999; 84:51-7.
- Reimers B, Lachin M, Cacciavillani L, et al. Troponin T, creatine kinase MB mass, and creatine kinase MB isoform ratio in the detection of myocardial damage during non surgical coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 1997; 60: 7 – 13.
- Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem*. 1997; 43:467-75.
- Ahmed AS, Williamson JR, Roberts R, Clark RE, Sobel BE. The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in dog. *Circulation*. 1976; 54:187-93.
- Abelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1996; 94: 1528-36.
- Myocardial infarction redefined – A consensus document of the joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1502-13.
- Marcus E, Katz LN, Pick R, Stauler J. The production of myocardial infarction, chronic coronary insufficiency and chronic heart disease in the dog. *Acta Cardiol*. 1958;13:190-8.
- Abelmeguid AE, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG, Topol EJ. Long-term outcome of transient, uncomplicated in-laboratory coronary artery closure. *Circulation*. 1995; 91: 2733-41.
- Wu AHB, Boden WE, McKay RG. Long – term follow - up of patients with increased cardiac troponin concentration following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 1300 – 2.
- Antman ME. Decision making with cardiac troponin test. [editorial]. *N Engl J Med*. 2002; 346: 2079-82.
- Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993; 88: 750-63.
- Martinez F° EE, Fê F° NM. Relevância dos marcadores séricos no tratamento intervencionista. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001; 11: 846-52.
- Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000; 101: 570-80.
- Safian RD, Zidar J, Hermiller J. Coronary Stents. In: SAFIAN R.D., FREED M.S. The Manual of Interventional Cardiology. Royal Oak. Physicians Press. 2001, 328-32.
- Herz I, Assali A, Solodky A. Coronary stenting without predilation (SWOP). Applicable technique in everyday practice. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2000;49: 384 – 8.
- Brito Jr FS, Perin MA. Stents coronários: Implante direto versus pré-dilatação. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2002; 12: 160-70.
- Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK, Whitlow PL, Topol EJ. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 1996; 131: 1097-105.
- Talazs H, Genser N, Mair J, et al. Side branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet*. 1992; 339: 1380-2.
- Hamoud T, Tanguay J, Bourassa MG. Management of coronary artery disease. Therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 355 – 65.
- Chaves A, Mattos L. Diabetes e intervenção percutânea. *Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo*. 2002; 12: 196-204.
- Abizaid A, Costa M, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation*, 2001; 104:p. 533-8.