

## Relação entre Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina e Troponina na Síndrome Coronariana Aguda

*Association between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Troponin in Acute Coronary Syndrome*

Luiz Minuzzo, Elizabete Silva dos Santos, Ari Timerman

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A doença cardiovascular é a maior causa de mortalidade no mundo ocidental, devendo seu tratamento ser otimizado, para a redução de eventos adversos graves.

**Objetivo:** Determinar o efeito do uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina na mensuração da troponina I cardíaca em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST), e avaliar os desfechos clínicos em até 180 dias.

**Métodos:** Estudo prospectivo, observacional, em um centro terciário, em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST). Foram analisadas variáveis clínicas, eletrocardiográficas e laboratoriais, com ênfase no uso prévio de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dosagem de troponina I cardíaca. Foram usados os testes qui quadrado de Pearson ou exato de Fischer, além do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis com níveis de significância < 10% foram submetidas a modelo de regressão logística múltipla.

**Resultados:** Incluídos 457 pacientes, com idade média de 62,1 anos, dos quais 63,7% eram do sexo masculino. Fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (85,3%) e dislipidemia (75,9%) foram os mais prevalentes, com 35% de diabéticos. Na avaliação de eventos em 180 dias, observaram-se 28 óbitos (6,2%). Na análise estatística, as variáveis que interferiram no aumento de troponina (> 0,5 ng/mL) foram a glicemia de admissão elevada ( $p = 0,0034$ ) e o infradesnivelamento do segmento ST  $\geq 0,5$  mm, em uma ou mais derivações ( $p = 0,0016$ ). Relacionada com troponina  $\leq 0,5$  ng/mL, esteve o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina prévio à internação ( $p = 0,0482$ ). A estatística C para esse modelo foi de 0,77.

**Conclusão:** Neste estudo, observou-se correlação entre o uso prévio de IECA e a redução do marcador de necrose miocárdica troponina I cardíaca em pacientes internados por SCASST. Porém, ainda não há dados disponíveis para se afirmar que esta redução poderia levar a um número menor de eventos clínicos graves como morte e re(infarto) em 180 dias. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):513-520)

**Palavras-chave:** Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Troponina; Síndrome Coronariana Aguda.

### Abstract

**Background:** Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in the western world and its treatment should be optimized to decrease severe adverse events.

**Objective:** To determine the effect of previous use of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cardiac troponin I measurement in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and evaluate clinical outcomes at 180 days.

**Methods:** Prospective, observational study, carried out in a tertiary center, in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Clinical, electrocardiographic and laboratory variables were analyzed, with emphasis on previous use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiac troponin I. The Pearson chi-square tests (Pereira) or Fisher's exact test (Armitage) were used, as well as the non-parametric Mann-Whitney's test. Variables with significance levels of <10% were submitted to multiple logistic regression model.

**Results:** A total of 457 patients with a mean age of 62.1 years, of whom 63.7% were males, were included. Risk factors such as hypertension (85.3%) and dyslipidemia (75.9%) were the most prevalent, with 35% of diabetics. In the evaluation of events at 180 days, there were 28 deaths (6.2%). The statistical analysis showed that the variables that interfered with troponin elevation (> 0.5 ng/mL) were high blood glucose at admission ( $p = 0.0034$ ) and ST-segment depression  $\geq 0.5$  mm in one or more leads ( $p = 0.0016$ ). The use of angiotensin-converting inhibitors prior to hospitalization was associated with troponin  $\leq 0.5$  ng/mL ( $p = 0.0482$ ). The C-statistics for this model was 0.77.

**Conclusion:** This study showed a correlation between prior use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and reduction in the myocardial necrosis marker troponin I in patients admitted for acute coronary syndrome without ST-segment elevation. However, there are no data available yet to state that this reduction could lead to fewer severe clinical events such as death and re-infarction at 180 days. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(6):513-520)

**Keywords:** Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Troponin; Acute Coronary Syndrome.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luiz Minuzzo •

Rua Galofre, 35, apto. 82, Jardim Vila Mariana. CEP 04116-240, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: lminuzzo@uninove.br; dr.minuzzo@uol.com.br.

Artigo recebido em 11/11/13; revisado em 26/06/14; aceito em 04/07/14.

DOI: 10.5935/abc.20140155

## Introdução

Registros recentes evidenciaram que cerca de 1 milhão de pessoas são internadas nos Estados Unidos por Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST (SCASST)<sup>1,2</sup>, observando-se um aumento de sua prevalência quando comparada à Síndrome Coronariana Aguda Com Supradesnivelamento do Segmento ST (SCACST)<sup>3</sup>, com a intensificação da utilização de medicamentos como betabloqueadores, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II, tienopiridínicos e estatinas<sup>3</sup> – todos estes associados à utilização da troponina como marcador de necrose miocárdica<sup>4</sup>. A elevação desse biomarcador aumenta o risco de morte e re(infarto) nos primeiros 6 meses, quando comparado aos pacientes troponina-negativos<sup>5-10</sup>. Desse modo, o racional para este trabalho baseou-se no fato de que a redução de troponina I cardíaca em pacientes com SCASST poderia propiciar uma modulação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), evitando as ações deletérias da angiotensina II na isquemia miocárdica, como hipertrofia e dilatação cardíacas, vasoconstrição coronária, aumento da oxidação das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) colesterol, estímulo para a liberação de PAI-1, entre outras<sup>11</sup>, podendo ser atenuadas pela utilização dos IECA, cujos benefícios já foram demonstrados<sup>12-14</sup>.

## Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, realizado em um centro terciário, no período de 8 de setembro de 2009 a 10 de outubro de 2010, em pacientes com o diagnóstico de SCASST, com a idade mínima de 18 anos. Foram excluídos pacientes com elevação do segmento ST, bem como com alterações confundidoras ao eletrocardiograma, como fibrilação atrial, ritmo de marca-passo definitivo e bloqueio de ramo esquerdo, ou recusa em participar do estudo.

Os pacientes incluídos no estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos responderam a um questionário com suas referências pessoais, antecedentes pessoais patológicos e uso de medicações prévias. Foram coletadas dosagens laboratoriais de glicemia de chegada, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, creatinina, potássio e troponina I cardíaca. Foram analisadas as alterações eletrocardiográficas, como o infradesnivelamento do segmento ST, quando  $\geq 0,5$  mm, em pelo menos duas derivações contíguas, ou  $> 0,5$  mm, em uma derivação, em ambas, com exceção da derivação aVR. Foi analisada também a inversão de ondas T, com amplitude  $\geq 1,0$  mm em duas ou mais derivações contíguas, com exceção de aVR. Os pacientes internados foram acompanhados até um desfecho clínico ou a alta hospitalar; após esta, foram reavaliados por meio de contato telefônico ou pelo prontuário médico para os desfechos clínicos aos 180 dias.

Quanto aos métodos estatísticos, foram utilizadas as estatísticas descritivas de frequências absolutas (n) e relativas (%) para as medidas qualitativas e estatísticas sumárias de média, mediana, Desvio Padrão (DP) e percentis 25 e 75 (intervalo interquartil) para as medidas quantitativas. Associações entre as medidas qualitativas e os grupos foram

feitas do seguinte modo: troponina positiva ( $> 0,5$  ng/mL) e negativa ( $\leq 0,5$  ng/mL), e uso e não uso de IECA antes da admissão hospitalar foram avaliados pelos testes qui quadrado de Pearson<sup>15</sup> ou exato de Fischer<sup>16</sup>. Para a comparação das medidas quantitativas entre os dois grupos, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney<sup>17</sup>, devido à não normalidade dos dados. As variáveis para o modelo de regressão logística foram selecionadas entre as que apresentaram pelo menos 70% das observações ( $n \geq 319$ ), com frequência absoluta de, pelo menos, cinco ocorrências por categoria, quando medida qualitativa, com nível descritivo  $< 15\%$  ( $p < 0,15$ ) na análise bidimensional (univariada), e aquelas em que o pesquisador acreditava ser de relevância clínica nos desfechos analisados: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); dislipidemia; angina instável; Infarto Agudo do Miocárdio (IAM); Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM) prévia; insuficiência cardíaca congestiva; acidente vascular encefálico; dor típica na admissão; creatinina e glicemia na admissão; medicamentos prévios à admissão (Ácido Acetilsalicílico – AAS, betabloqueadores, estatinas, IECA); e depressão do segmento ST  $> 0,5$  mm. O método de *stepwise backward* selecionou as variáveis para o modelo final. Os resultados foram apresentados em Razão de Chances (*Odds Ratio* – OR) e seus Intervalos de Confiança (IC) de 95% e nível descritivo (valor de p). Para o modelo final na análise de regressão logística, permaneceram as variáveis com nível de significância  $< 10\%$  ( $p < 0,10$ ). O ajuste dos modelos foi avaliado pela estatística C (área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* – ROC)<sup>18</sup>. O nível de significância dos testes foi de 5%. O software utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 19.

## Resultados

Foram incluídos 457 pacientes internados com diagnóstico de SCASST, dos quais 288 (63,0%) eram portadores de angina instável e 169 (37,0%) apresentavam IAM Sem Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMSST). Dentre a população estudada, 291 eram do sexo masculino (63,7%), com média de idade de 62,17 anos ( $\pm 11,04$ ), 390 pacientes (85,3%) apresentavam HAS, 347 (75,9%) dislipidemia e 160 (35,0%) eram diabéticos (Tabela 1). Com relação aos medicamentos, 242 pacientes (53,3%) recebiam IECA, 337 (73,9%) AAS, 289 (63,4%) betabloqueadores e outras medicações (Tabela 2). A Tabela 3 mostra as características demográficas, levando-se em consideração o uso prévio ou não de IECA, sendo que, nos usuários, havia maior número de hipertensos (91,3% vs. 78,6%;  $p < 0,001$ ), com história prévia de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), CF  $\geq$  II (69,0% vs. 59,1%;  $p < 0,027$ ), de SCA (69,0% vs. 50,2%,  $p < 0,001$ ) e de procedimentos de revascularização miocárdica (55,8% vs. 42,3%,  $p = 0,004$ ), entre outros.

Devido à relevância da troponina nesse estudo, foram observadas as características demográficas dos pacientes, levando-se em consideração o valor de corte desse biomarcador. Observou-se, assim, que os pacientes troponina-positivos eram mais idosos (63,9% vs. 61,2%;  $p = 0,006$ ), tinham mais procedimentos de revascularização miocárdica prévia (49,7% vs. 49,3%;  $p = 0,034$ ), apresentavam

Tabela 1 – Características basais da população do estudo

Característica	Pacientes (n = 457) n (%)
Idade, média (DP)	62,2 (11,0)
Sexo masculino	291 (63,7)
Antecedentes pessoais	
Hipertensão arterial sistêmica	390 (85,3)
Dislipidemia	347 (75,9)
Insuficiência cardíaca congestiva – (NYHA ≥ II)	294 (64,3)
Síndrome coronariana aguda prévia	275 (60,2)
Procedimentos de CRM prévios	226 (49,5)
Apenas ICP	118 (25,8)
Apenas cirurgia de RM	67 (14,7)
Diabetes melito	160 (35,0)
História familiar para doença arterial coronária	172 (37,6)
Tabagismo	110 (24,1)
Acidente vascular encefálico	30 (6,6)
Doença arterial coronária ≥ 50%	287 (62,8)
Apresentação na admissão	
Sintomas	
Dor torácica típica	391 (85,6)
Dor torácica atípica	66 (14,4)
Dispneia*	14 (3,1)
Síncope*	4 (0,9)
Dor precordial no momento da admissão	281 (61,5)
Número de episódios de dor nas últimas 48 horas	
Dois ou mais episódios	253 (55,4)
Um episódio	204 (44,6)
Instabilidade hemodinâmica na admissão**	8 (1,8)
Frequência cardíaca (bpm)	75,86 (± 16,56)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	139,61 (± 28,24)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	82,69 (± 17,07)
Insuficiência cardíaca congestiva - Classe de Killip-Kimball	
I	451 (98,7)
II	2 (0,4)
III	3 (0,7)
IV	1 (0,2)
Diagnóstico	
IAMSST	169 (37,0)
Angina instável III B	287 (62,8)
Angina instável III C	1 (0,2)

\* Sintomas associados à dor torácica; \*\* pressão arterial sistólica < 90 mmHg. DP: desvio padrão; NYHA: classificação da New York Heart Association; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do ST.

Tabela 2 – Medicamentos prévios à admissão hospitalar

Medicamento	Pacientes (n = 457) n (%)
Ácido acetilsalicílico	337 (73,9)
Betabloqueadores	289 (63,4)
Estatinas	278 (61,0)
Inibidores de enzima conversora da angiotensina	242 (53,3)
Nitratos	174 (38,2)
Diuréticos	164 (36,1)
Bloqueadores de canais de cálcio	89 (19,6)
Clopidogrel	32 (7,1)
Digitálicos	14 (3,1)
Outros	276 (60,4)

mais depressão do segmento ST ≥ 0,5 mm, em uma ou mais derivações, além de outras (Tabela 3).

Dos 457 pacientes do estudo, 319 (69,8%) realizaram cineangiogramia, dos quais 103 (32,3%) foram submetidos à intervenção coronária percutânea e 43 (13,5%) à CRM.

De acordo com o escore de risco TIMI<sup>19</sup>, 124 pacientes foram classificados como de baixo risco (27,2%), 216 (47,2%) como de risco intermediário e 117 (25,6%) como de alto risco, demonstrando se tratar de uma população de elevado risco para eventos cardiovasculares.

Durante a internação, 51 pacientes (11,2%) apresentaram complicações: dez (19,6%) foram a óbito, dez (19,6%) evoluíram com ICC, seis (11,8%) apresentaram arritmias cardíacas significativas não fatais, seis (11,8%) apresentaram CC (choque cardiogênico), cinco (9,8) reinfarto, quatro (7,8%) IAM, três (5,9%) edema agudo de pulmão, três (5,9%) parada cardíaca revertida, dois (3,9%) angina refratária ou recorrente e dois (3,9%) Acidente Vascular Encefálico (AVE). A causa do óbito foi CC, IAM e choque séptico em cinco, três e dois pacientes, respectivamente. No período de 180 dias, os desfechos primários analisados foram óbito por todas as causas e (re)infarto, predominando CC em 11 pacientes (39,2%) e IAM em oito pacientes (28,5%).

Foi realizado um modelo de análise estatística, segundo o qual foram comparados os níveis de troponina (> 0,5 ng/dL vs. ≤ 0,5 ng/dL), sendo que os pacientes que utilizaram IECA previamente à internação apresentaram, no modelo final, um beta coeficiente negativo (-0,520) e OR = 0,59, IC95% = 0,35 - 0,99, com p = 0,048).

## Discussão

Este estudo prospectivo, realizado em pacientes com SCASST, demonstrou correlação entre o uso prévio de IECA e a redução do biomarcador de necrose miocárdica troponina I cardíaca.

Estudos prévios têm demonstrado o papel dos IECA na prevenção de eventos cardíacos em pacientes de alto risco cardiovascular, com a consequente redução de morbidade e de mortalidade<sup>12-14</sup>.

Tabela 3 – Características basais de acordo com o valor da troponina

Característica	TnI ≤ 0,5 ng/mL	TnI > 0,5 ng/mL	Total (n = 457)	Valor de p	
	Pacientes (n = 288) n (%)	Pacientes (n = 169) n (%)			
<b>Idade</b>					
Média (DP)	61,2 (10,6)	63,9 (11,6)	62,2	0,006	
Mediana (IIQ)	60,0 (53;69)	64,0 (56;72)	-		
Sexo masculino	176 (61,1)	115 (68,0)	291	0,137	
<b>Antecedentes pessoais</b>					
Dislipidemia	227 (78,8)	120 (71,0)	347	0,059	
Diabetes melito	110 (38,2)	50 (29,6)	160	0,063	
HAS	252 (87,5)	138 (81,7)	390	0,088	
Tabagismo	69 (24,0)	41 (24,3)	110	0,942	
História familiar para DAC	113 (39,2)	59 (34,9)	172	0,357	
SCA prévia	180 (62,5)	95 (56,2)	275	0,185	
Procedimentos de RM prévios	142 (49,3)	84 (49,7)	226	0,034	
Apenas ICP	78 (27,1)	40 (23,7)	118	0,487	
Apenas cirurgia de RM	37 (12,8)	30 (17,8)	67	0,196	
Acidente vascular encefálico	24 (8,3)	6 (3,6)	30	0,046	
ICC (NYHA ≥ II)	199 (69,1)	95 (56,2)	294	0,006	
Doença arterial coronária ≥ 50%	183 (63,5)	104 (61,5)	287	0,669	
<b>Apresentação na admissão</b>					
<b>Sintomas</b>					
Dor torácica típica	254 (88,2)	137 (81,1)	391	0,036	
Dois ou mais episódios de dor nas últimas 48 horas	169 (58,7)	84 (49,7)	253	0,062	
ICC – classe de Killip-Kimball ≥ II	0	6 (3,6)	6	0,002F	
<b>Tratamento realizado</b>					
Clínico	210 (72,9)	89 (52,7)	299	< 0,001	
ICP	56 (19,4)	51 (30,2)	107	0,012	
CRM	22 (7,6)	29 (17,2)	51	0,003	
<b>Medicamentos na admissão</b>					
Ácido acetilsalicílico	222 (77,1)	115 (68,0)	337	0,043	
Betabloqueadores	193 (67,0)	96 (56,8)	289	0,035	
Estatinas	190 (66,0)	88 (52,1)	278	0,004	
IECA	160 (55,6)	82 (48,5)	242	0,146	
Bloqueadores de canais de cálcio	53 (18,4)	36 (21,3)	89	0,442	
<b>Alterações do ECG</b>					
Depressão do segmento ST ≥ 0,5 mm (uma ou mais derivações)	45 (15,6)	54 (32)	99	< 0,001	
Inversão de ondas T ≥ 1,0 mm	97 (33,7)	59 (34,9)	156	0,789	
<b>Bioquímica</b>					
Glicemia	Mdia (DP)	121,4 (54,6)	141,9 (71,7)	-	0,008
	Mediana (IIQ)	105,5 (89;132)	116,0 (95;165)	-	
Creatinina	Média (DP)	1,13 (0,42)	1,25 (0,59)	-	0,048
	Mediana (IIQ)	1,0 (0,9;1,3)	1,1 (0,9;1,4)	-	

TnI: troponina I; DP: desvio-padrão; IIQ: intervalo interquartilico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronária; SCA: síndrome coronariana aguda; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NYHA: classificação da New York Heart Association; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; ECG: eletrocardiograma.

A troponina é considerado o mais sensível e específico marcador de necrose miocárdica para o diagnóstico de IAM<sup>20</sup>, apesar desse marcador poder estar elevado em outras situações clínicas e, assim, dificultar o diagnóstico diferencial de pacientes com dor torácica que adentram à emergência<sup>21</sup>. Nos anos de 1990, a troponina provocou mudança de paradigma no diagnóstico<sup>22</sup> e implicações prognósticas nesses pacientes, quando avaliados em curto, médio e longo prazos<sup>23-28</sup>.

Nesse sentido, este estudo procurou correlacionar a utilização de IECA com a liberação de troponina I cardíaca em pacientes com SCASST, cuja modulação do SRAA, atenuaria os efeitos deletérios relacionados com a produção excessiva de angiotensina II, tanto local como sistêmica. Os vários benefícios abrangeriam um amplo espectro, como a melhoria da atividade vasodilatadora coronária e periférica, a redução da atividade plaquetária, o aumento da fibrinólise endógena e a redução da atividade inflamatória, entre outros, conferindo o que se poderia denominar de efeito cardioprotetor<sup>29-31</sup>.

O primeiro relato sobre esse assunto ocorreu em um estudo realizado em 2001, por Kennon e cols.<sup>32</sup>, que avaliou a correlação entre o uso de IECA e a redução de troponina em pacientes com SCASST, associada a um componente genético (polimorfismos gênicos: DD, II, DI ou ID). A população estudada apresentava características demográficas diferentes da observada em nossa pesquisa, pois, embora houvesse uma considerável porcentagem de IAM prévio e de diabéticos, havia baixo índice de utilização de medicamentos previamente à internação, como AAS, betabloqueadores, IECA e estatinas, hoje inaceitável para pacientes com esse grau de risco cardiovascular. Kennon e cols.<sup>32</sup> concluíram que a utilização de IECA reduziu os níveis de troponina em cerca de 75% e que poderia haver associação entre essa redução e seus efeitos benéficos, tanto na reatividade vascular como no sistema de coagulação. Na avaliação genética, não houve associação entre os níveis de troponina e o polimorfismo gênico (semelhante nos três grupos). Em contraposição, os pacientes de nosso estudo são de mais alto risco cardiovascular, com história de SCA prévia (60,2% vs. 27,3%); IAM prévio (39,8% vs. 35,9%); procedimentos de revascularização miocárdica prévios (49,5% vs. 16,5%); e diabéticos (35,0% vs. 23,2%). Também foram utilizados medicamentos antes da admissão hospitalar em maior proporção, como AAS (73,9% vs. 55,1%), betabloqueadores (63,4% vs. 23,1%), IECA (53,3% vs. 14,8%) e estatinas (61,0% vs. 15,6%). Portanto, à luz das mais recentes diretrizes nacionais<sup>33</sup> e americanas<sup>2</sup>, pacientes com maior risco cardiovascular devem estar sob tratamento clínico mais intensivo.

No final do ano de 2009, dos Santos e cols.<sup>34</sup> elaboraram o primeiro score de risco nacional para pacientes com SCASST. Neste, observou-se que a utilização de IECA previamente à internação hospitalar conferiu “proteção” aos pacientes, fato este confirmado pela presença dessa variável no modelo final do score de risco elaborado. A população dessa pesquisa proveio de um banco de dados com características semelhantes à do presente estudo, tanto em grau de risco cardiovascular, como na utilização de

medicamentos prévios à internação. No entanto, não havia a intenção daqueles autores em correlacionar a utilização de IECA e a presença do biomarcador troponina I cardíaca e seus possíveis eventos clínicos, tanto durante a internação hospitalar, quanto em médio e longo prazos.

Os benefícios da utilização de IECA em pacientes com SCASST e SCACST têm sido amplamente confirmados em grandes estudos clínicos, sobretudo naqueles que apresentam grandes infartos e consequente disfunção ventricular esquerda<sup>12-14</sup>. Apesar das evidentes diferenças em suas fisiopatologias, resultados interessantes puderam ser observados em um estudo retrospectivo publicado em 2010, em pacientes com SCACST, realizado em um único centro dos Estados Unidos, com 511 pacientes incluídos entre 2004 e 2008<sup>35</sup>. Foram excluídos os que apresentavam história de doença cardiovascular, tanto nos leitos coronarianos, cerebrais ou periféricos, além dos diabéticos; portanto, o estudo esteve à margem dos critérios de exclusão encontrados no mundo real. De qualquer forma, foi o primeiro estudo que tentou correlacionar o benefício do uso de IECA previamente a um evento de SCACST. Seus resultados confirmaram que os pacientes usuários de IECA, quando comparados aos não usuários, apresentaram níveis de troponina menores na internação (79,8 ng/dL vs. 120,0 ng/dL;  $p = 0,016$ ). Do ponto de vista medicamentoso, esse efeito benéfico permaneceu, independentemente do uso concomitante de AAS e estatinas.

Em 2010, em um estudo realizado na Suécia, foram analisados 87.241 pacientes que não utilizavam IECA previamente à internação hospitalar (40.549 com SCACST e 46.692 com SCASST), no período entre 1995 e 2005<sup>36</sup>. Na alta hospitalar, foi prescrito IECA para 36,5% dos pacientes, nos quais foram avaliados os desfechos clínicos até o período de 1 ano. Os resultados corroboraram estudos prévios<sup>12-14</sup>, com uma redução de mortalidade de 24% no período ( $p < 0,001$ ). O risco de morte em 1 ano foi menor em pacientes em uso de IECA (10,6% vs. 12,1%;  $p < 0,001$ ). Foram limitações desse estudo: os dados eram de registro e não randomizados, houve falta de controle das comorbidades e dos tratamentos utilizados (tipo e doses de IECA), e a avaliação dos desfechos clínicos foi realizada somente nos pacientes que sobreviveram à alta hospitalar. Em comparação, nosso estudo foi prospectivo e 242 (53,3%) dos pacientes admitidos utilizavam IECA. De um total de 28 óbitos em 180 dias (6,2%), dez ocorreram durante a internação hospitalar, sendo maior nos usuários de IECA ( $p = NS$ ), nos mais idosos ( $p < 0,001$ ), naqueles com história de ICC (NYHA  $\geq$  II) previamente à internação ( $p = 0,042$ ) e naqueles com creatinina mais elevada ( $p < 0,001$ ). Como limitações, não realizamos a mensuração da disfunção ventricular esquerda e não controlamos as comorbidades.

No ano de 2011, os investigadores do GRACE, GRACE2 e CANRACE realizaram análise retrospectiva de 1999 a 2008 com 13.632 pacientes<sup>37</sup>, em correlacionando o uso de IECA previamente a uma internação por SCACST (3.817 pacientes) e SCASST (9.815 pacientes), com o intuito de avaliar a proporção de eventos clínicos graves intra-hospitalares. Foram comparados os usuários com os não usuários de IECA, analisando-se características demográficas como antecedentes pessoais, medicações em uso, modo de apresentação clínica, alterações

eletrocardiográficas na admissão e os exames laboratoriais, incluindo troponina e Isoenzima MB da Creatina Quinase (CK-MB). Quando comparado ao nosso estudo, também de risco elevado, e levando-se em consideração o período em que os dados foram obtidos, a terapêutica não contemplou as diretrizes mais atuais dessas síndromes isquêmicas, e cerca de 20% dos pacientes com SCA e diabetes melito não receberam IECA. Nos resultados, os usuários de IECA, quando comparados aos não usuários, tiveram menor liberação de biomarcadores dentro das primeiras 24 horas (76,3% vs. 67,3%;  $p < 0,001$ ). A mortalidade hospitalar foi maior nos usuários de IECA ( $p = 0,012$ ), porém tornou-se não significativa quando o modelo foi ajustado a outros fatores prognósticos e uso de outras medicações. Concluíram os autores que o uso de IECA prévio não é independentemente associado à redução de eventos clínicos graves intra-hospitalares, como reinfarto ou morte, após um quadro de SCACST ou SCASST. Havia uma subutilização de antiplaquetários, anticoagulantes, cineangiogramas e intervenções coronárias percutâneas em pacientes em uso de IECA e em muitos pacientes com disfunção renal, o que levou a um menor número de estudos hemodinâmicos e, conseqüentemente, à redução de intervenção coronária percutânea. Fatores como não randomização, exclusão de pacientes que não sobreviveram à hospitalização, dados incompletos acerca do uso de outros antagonistas do eixo renina-angiotensina-aldosterona, dose não relatada dos medicamentos, duração do tratamento prévio com o IECA, aderência ao medicamento utilizado e o pico do marcador de necrose miocárdica, que não foi estabelecido pelo protocolo do estudo (podendo subestimar sua real magnitude e no diagnóstico de reinfarto) podem ter interferido nos resultados. Em comparação, nosso estudo foi prospectivo, observacional, não excluiu nenhum paciente no período estabelecido, independentemente de idade, nível de creatinina ou qualquer outra característica demográfica, e contemplou uma população de alto risco cardiovascular (Tabela 1), plenamente medicada, seguindo as diretrizes nacionais<sup>33</sup> e americanas<sup>2</sup> (Tabela 2). Historicamente, sabe-se que pacientes com disfunção renal e idosos são, muitas vezes, excluídos dos ensaios clínicos, por aumentarem o risco de eventos clínicos graves e dificultarem o manejo terapêutico, interferindo, assim, em sua otimização, além da não contemplação de um tratamento percutâneo diante de sua indicação. Nesta pesquisa, não foi excluído

nenhum paciente durante o período estipulado e realizou-se a melhor abordagem na internação, sendo ela percutânea ou cirúrgica, sempre com a concordância entre a equipe médica, paciente e seus familiares. No entanto, nos pacientes com disfunção renal e idosos, observou-se uma mortalidade aumentada em 180 dias de modo significativo ( $p < 0,001$ ).

O presente estudo foi desenhado na tentativa de demonstrar se haveria redução do marcador de necrose miocárdica troponina I cardíaca relacionada ao uso de IECA, levando-se em consideração outras variáveis que poderiam interferir na liberação desse biomarcador.

No modelo estatístico proposto, quando foram comparados os níveis de troponina ( $> 0,5$  ng/dL vs.  $\leq 0,5$  ng/dL) nos pacientes que utilizaram IECA, observou-se um “efeito protetor”, pois a análise estatística do modelo final apresentou um beta coeficiente negativo ( $- 0,520$ ) e  $OR = 0,59$ ,  $IC95\% = 0,35 - 0,99$ , com  $p = 0,048$ ) (Tabela 4). Diante desses resultados, ficou evidente a correlação entre o uso de IECA e a menor liberação de troponina em pacientes com SCASST. No entanto, essa correlação não se traduziu em redução de eventos clínicos graves, como morte e reinfarto) em até 180 dias. Em nossa casuística, a mortalidade intra-hospitalar de 2,2% e a mortalidade em 180 dias de 6,2% são consideradas baixas, de modo que se observa que o uso de IECA previamente à internação hospitalar não se relacionou com a redução de morte.

Alguns autores observaram que os efeitos clínicos benéficos advindos do uso de IECA tornaram-se evidentes somente após cerca de 1 ano<sup>38</sup>. Nesta pesquisa, utilizou-se o período mínimo de 30 dias prévios à internação como tempo de uso da medicação para critério de inclusão no estudo.

Outra questão refere-se às diferenças entre os IECA, pois, em nossa pesquisa, esses medicamentos foram considerados como pertencentes a uma “classe”. Estudo canadense que avaliou as diferentes classes de IECA utilizados após um IAM, utilizados por um período de 1 ano, observou benefícios na sobrevivência de acordo com o IECA utilizado em pacientes com idade  $> 65$  anos<sup>39</sup>. No entanto, importantes diferenças farmacológicas existem entre os três grandes grupos de IECA, em razão de sua estrutura química, podendo, assim, levar a efeitos clínicos diferenciados<sup>40</sup>.

**Tabela 4 – Análise de regressão logística múltipla para troponina  $> 0,5$  ng/mL**

Variável analisada	Efeito	EP	OR	IC95%	Valor de p
Dor típica na admissão	-0,878	0,375	0,416	0,199;0,867]	0,0193
Glicemia na admissão	0,008	0,003	1,008	1,003 - 1,013	0,0034
Tratamento clínico	-	-	-	-	0,0002
Intervenção coronária percutânea	1,089	0,325	2,973	1,572 - 5,622	0,0008
CRM	1,400	0,413	4,055	1,806 - 9,103	0,0007
Uso de IECA prévio à internação	-0,520	0,263	0,594	0,355 - 0,996	0,0482
Depressão do segmento ST $\geq 0,5$ mm	0,971	0,307	2,641	1,447 - 4,818	0,0016

EP: Erro padrão; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

No entanto, apesar dessa correlação da troponina I cardíaca com o uso de IECA, muitos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais estariam implicados nessa população de amplo espectro com SCASST, para relacioná-la, de modo significativo, com a redução de eventos clínicos graves como morte e re(íntarto), em um período de 180 dias.

O estudo de outras populações diferentes da avaliada por esta pesquisa poderia levar a outros resultados, mas, no momento, não há registro, na literatura médica, de outro estudo que contemple uma população de risco cardiovascular tão expressivo, em uso de uma terapêutica tão abrangente, amplamente recomendada pelas grandes associações de cardiologia reconhecidas mundialmente e que demonstre uma relação estatisticamente significativa entre o uso de IECA e a do marcador de necrose troponina I cardíaca em pacientes com SCASST.

No entanto, na interpretação deste pesquisador, apesar da correlação da troponina I cardíaca com o uso de IECA, muitos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais estariam implicados nessa população de amplo espectro com SCASST, para relacioná-la de modo significativo com a redução de eventos clínicos graves como morte e re(íntarto), em um período de 180 dias.

### Conclusão

Este estudo mostrou que, nos pacientes internados por SCASST e que fizeram uso prévio de IECA, houve redução

dos níveis do marcador de necrose miocárdica troponina I cardíaca. Porém, ainda não há dados disponíveis para se afirmar que essa redução poderia levar a um número menor de eventos clínicos graves, como morte e re(íntarto), no período de 180 dias.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Minuzzo L, Santos ES, Timerman A; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Minuzzo L, Timerman A.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luiz Minuzzo pela USP/Dante Pazzanese.

### Referências

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, Simone GD, Ferguson B, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(3):e182.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304. Erratum in: *Circulation*. 2008;117(9):e180.
3. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-65.
4. White HD. Evolution of the definition of myocardial infarction: what are the implications of a new universal definition? *Heart*. 2008;94(6):679-84.
5. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):478-85.
6. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140(6):917-27.
7. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1812-7.
8. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):315-36S.
9. de Godoy MF, Braille DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(4):629-33.
10. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, MacRae AR, Palomaki GE, Ko DT, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem*. 2007;53(2):220-7.
11. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):121-8.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. Erratum in: *N Engl J Med*. 2000;342(10):748

13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821-8.
14. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6.
15. Pereira JCR. *Bioestatística em outras palavras*. São Paulo: EDUSP; 2010.
16. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1994.
17. Siegel S, Castellan NJ Jr. *Non parametric statistics for the behavioral science*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
18. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA, Lee KL. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *JAMA*. 2000;284(7):876-8.
19. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
20. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-95.
21. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92(7):987-93.
22. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients with Unstable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):294-5.
23. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
24. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA*. 1995;273(16):1279-82.
25. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorges JP, van Viles B, Smits R, Tijssen JC, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet*. 1993;342(8881):1220-2.
26. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as a marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999;137(2):332-7.
27. Tanasijevic MJ, Antman EM. Diagnostic performance of cardiac troponin I in suspected acute myocardial infarction: Implications for clinicians [editorial]. *Am Heart J*. 1999;137(2):203-6.
28. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-41.
29. Probstfield JL, O'Brien KD. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade. *Am J Cardiol*. 2010;105(1Suppl):10A-20A.
30. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montagne TJ, Teo KK, Benedict CR, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*. 1994;90(4):2056-69.
31. Asselbergs FW, van Gilst WH. Angiotensin converting enzyme inhibition in cardiovascular risk populations: a practical approach to identify the patient who will benefit most. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(4):267-72.
32. Kennon S, Barakat K, Hitman GA, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with reduced troponin release in non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):724-8. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1407
33. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-131.
34. dos Santos ES, Timerman A, Baltar VT, Castillo MT, Pereira MP, Minuzzo L, et al. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):343-51, 336-44.
35. Shariff N, Dumber C, Matsumura ME. Relation of pre-event use of inhibitors of the renin-angiotensin system with myocardial infarct size in patients presenting with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):646-9.
36. Milonas C, Jernberg T, Lindbach J, Agewall S, Wallentin L, Stenestrand U; RISK-HIA Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1229-34.
37. Singh SM, Goodman SG, Yan RT, Dery JP, Wong GC, Gallo R, et al; Canadian GRACE, GRACE2 and CANRACE Investigators. Relation between previous angiotensin-converting enzyme inhibitor use and in-hospital outcomes in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):332-6.
38. Hansen ML, Gislason GH, Kober L, Schramm TK, Folke F, Buch P, et al. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors have similar clinical efficacy after myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):217-23.
39. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med*. 2004;141(2):102-12.
40. Shah AD, Arora RR. Tissue angiotensin-converting-enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Cardiol*. 2005;28(12):551-5.