

Impacto do Escore SYNTAX no Prognóstico de Pacientes com Doença Multiarterial Tratados por Intervenção Coronária Percutânea

Paulo Vasconcelos Silva, Adnan Ali Salman, Salvador André Bavaresco Cristóvão, Nádia de Mendonça Carnieto, Eduardo Erudilho, Maria Fernanda Zuliani Mauro, Maria Caroline Ticy, Gustavo Dutra, Bernardo Giordano, J. Armando Mangione

RESUMO

Introdução: O escore SYNTAX estratifica a complexidade angiográfica e estabelece o prognóstico de portadores de doença triarterial e/ou com lesão de tronco, sendo uma importante ferramenta para decidir a melhor estratégia de revascularização. Avaliamos o impacto do escore SYNTAX no prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana multiarterial da prática clínica tratados por intervenção coronária percutânea.

Métodos: Identificamos no Registro SAFIRA pacientes com acometimento multiarterial tratados eletivamente com stents farmacológicos. Os pacientes foram agrupados em escore SYNTAX ≤ 8 ; escore SYNTAX > 8 e ≤ 16 ; e escore SYNTAX > 16 , e comparados quanto aos eventos cardíacos adversos maiores. **Resultados:** No período de 2009 a 2014, identificamos 244 pacientes, que preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Foram distribuídos em escore SYNTAX ≤ 8 ($n = 61$; 25%), > 8 e ≤ 16 ($n = 116$; 47,5%), e > 16 ($n = 67$; 27,5%). A média de idade foi de $64,6 \pm 11,5$ anos e 73% eram do sexo masculino. O escore SYNTAX variou de 1 a 39, com média de $13,4 \pm 6,8$. No período de $3,6 \pm 2,1$ anos, observaram-se maiores taxas de eventos cardíacos adversos maiores no grupo > 16 (4,9% vs. 6,9% vs. 11,9%; $p < 0,01$), às custas de maior revascularização do vaso-alvo (1,6% vs. 2,6% vs. 7,5%; $p = 0,08$). Quatro casos de trombose do stent definitiva ou provável foram detectados (zero vs. 1,7% vs. 3,0%; $p = 0,41$). **Conclusões:** O escore SYNTAX é capaz de estratificar o risco em uma população com doença coronária multiarterial da prática clínica submetida à revascularização percutânea com implante de stents farmacológicos.

DESCRIPTORIOS: Doença da artéria coronariana. Intervenção coronária percutânea. Stents farmacológicos. Prognóstico.

ABSTRACT

Impact of the SYNTAX Score in the Prognosis of Patients with Multivessel Disease Treated by Percutaneous Coronary Intervention

Background: The SYNTAX score stratifies the angiographic complexity of coronary artery disease and establishes the prognosis of patients with triple vessel and/or left main coronary artery disease, being an important tool to decide the best revascularization strategy. We assessed the impact of the SYNTAX score in the prognosis of a daily practice population with multivessel coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. **Methods:** We identified in the SAFIRA Registry elective patients with multivessel coronary artery disease treated with drug-eluting stents. Patients were grouped in SYNTAX score ≤ 8 ; SYNTAX score > 8 and ≤ 16 ; and SYNTAX score > 16 , and clinical outcomes in terms of major adverse cardiac events were stratified according to the SYNTAX score groups. **Results:** Between 2009 and 2014, we identified 244 patients that met the study inclusion criteria. Patients were distributed in those with SYNTAX score ≤ 8 ($n = 61$; 25%), > 8 and ≤ 16 ($n = 116$; 47.5%), and > 16 ($n = 67$; 27.5%). Mean age was 64.6 ± 11.5 years and 73% were male. The SYNTAX score ranged between 1 and 39, with an average of 13.4 ± 6.8 . In the follow-up period of 3.6 ± 2.1 years, there were higher rates of major adverse cardiac events in group > 16 (4.9% vs. 6.9% vs. 11.9%; $p < 0.01$) due to a higher incidence of target vessel revascularization (1.6% vs. 2.6% vs. 7.5%; $p = 0.08$). Four cases of definitive or probable stent thrombosis were detected (zero vs. 1.7% vs. 3.0%; $p = 0.41$). **Conclusions:** The SYNTAX score is able to stratify the risk of a daily practice population with coronary multivessel disease treated by percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents.

DESCRIPTORS: Coronary artery disease. Percutaneous coronary intervention. Drug-eluting stents. Prognosis.

A estratégia ideal de revascularização em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) multiarterial ainda é um importante tema de debate entre cardiologistas intervencionistas e cirurgiões cardíacos.

O escore SYNTAX¹ estratifica o paciente quanto à complexidade angiográfica das lesões coronarianas, permitindo estabelecer o prognóstico de pacientes portadores de DAC triarterial e/ou lesão de tronco, sendo importante ferramenta na decisão da melhor estratégia de revascularização, se cirúrgica ou percutânea.²

Escore SYNTAX elevados são indicadores de DAC mais complexa, representando um grande desafio terapêutico para intervenção coronária percutânea (ICP) e pior prognóstico a longo prazo. O estudo SYNTAX demonstrou claramente o maior benefício da estratégia cirúrgica para esses pacientes.^{3,4}

Embora a estratificação pelo escore SYNTAX esteja contribuindo de forma importante para a tomada de decisão clínica no tratamento de pacientes portadores de DAC, o que se observa em populações de pacientes *all-comers* submetidos à ICP é que a maioria apresenta complexidade anatômica baixa a moderada quando avaliada por esse escore.⁵⁻⁷

Avaliamos aqui o impacto do escore SYNTAX no prognóstico de pacientes da prática clínica diária com DAC multiarterial tratados por ICP.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Este foi um estudo do tipo coorte prospectivo realizado em centro único no período de julho de 2009 a abril de 2014, no Complexo Hospitalar da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência, Hospitais São Joaquim e São José, utilizando o banco de dados do Registro SAFIRA (Segurança e Eflicácia dos Stents Farmacológicos em uma População do Mundo Real). Foram incluídos pacientes com DAC multiarterial com indicação de ICP eletiva ou na vigência de síndrome coronariana aguda (SCA) sem elevação do segmento ST com stents farmacológicos de primeira ou segunda gerações. Foram excluídos pacientes com revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévias, e pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

Os pacientes foram submetidos ao implante de um ou mais stents farmacológicos e agrupados de acordo com os tercís do escore SYNTAX obtidos da população *all-comers* do estudo LEADERS⁵ em três grupos: escore SYNTAX ≤ 8 ; escore SYNTAX > 8 e ≤ 16 ; e escore SYNTAX > 16 . O escore SYNTAX foi calculado por meio de calculadora eletrônica disponível em www.syntaxscore.com

Os dados foram coletados por meio de formulário específico da equipe e armazenados em um banco de

dados especialmente dedicado ao Registro SAFIRA. O seguimento clínico foi realizado por meio de consultas periódicas na própria instituição, por contato telefônico ou com o cardiologista responsável pelo paciente.

Técnica do procedimento

Após a obtenção da via de acesso, a heparina não fracionada foi administrada na dose de 100 U/kg. Quando se utilizaram os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a dosagem inicial foi de 70 U/kg, procurando-se manter o tempo de coagulação ativado entre 200 a 250 segundos.

As análises angiográficas seriadas foram realizadas pré e pós-procedimento, incluindo-se avaliações qualitativas das lesões coronárias. A aquisição dos angiogramas ocorreu após a administração de mononitrato de isossorbida 10 mg intra-arterial (a não ser que este fosse clinicamente contraindicado) e incluiu duas projeções ortogonais, separadas por pelo menos 30°, procurando evitar a superposição das artérias e otimizando a visualização da lesão-alvo. Os exames foram gravados na velocidade de 15 quadros por segundo em formato digital DICOM® e arquivados em mídia em CDR.

Terapêutica antiagregante plaquetária

O protocolo incluiu a combinação de dois agentes antiplaquetários, o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel, nas doses de ataque de 200 e 300 mg, respectivamente, administradas 24 horas antes do procedimento nos casos eletivos. Na SCA, nos pacientes que não tinham sido pré-medicados, o AAS foi mastigado na dose de 300 mg e utilizou-se a dose de ataque de 600 mg de clopidogrel. Após a disponibilização do ticagrelor e do prasugrel, essas medicações foram incorporadas para uso na SCA, ou nos casos eletivos de maior complexidade angiográfica quando a ICP era realizada *ad hoc*, nas doses de ataque de 180 mg e 60 mg, respectivamente.

Após o procedimento, o AAS foi mantido indefinidamente na dose de 100 mg/dia. Os inibidores P2Y12 clopidogrel (75 mg ao dia), ticagrelor (90 mg, duas vezes ao dia) ou prasugrel (10 mg ao dia) foram recomendados por um período mínimo de 1 ano.

Definições e desfechos do estudo

Óbitos foram considerados cardíacos, exceto quando causa não cardíaca pudesse ser estabelecida inequivocamente. Infarto agudo do miocárdio foi definido como aumento na fração MB da creatina quinase (CK-MB) acima de três vezes o limite superior da normalidade, com ou sem o surgimento de novas ondas Q. Revascularização do vaso-alvo (RVA) guiada por isquemia consistiu na revascularização de vaso tratado na ICP índice, seja por nova ICP ou por revascularização cirúrgica, na presença de sintomas ou de isquemia na estratificação não invasiva.

O desfecho primário foi avaliar os eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), um combinado de óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio não fatal, ou RVA guiada por isquemia. Os desfechos secundários incluíram a avaliação dos componentes isolados do desfecho primário e a trombose de stent, conforme definição do *Academic Research Consortium* (ARC).⁸

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, e comparadas com o teste qui quadrado ou exato de Fisher, conforme apropriado. Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, e comparadas pela análise de variância (ANOVA). Curvas de sobrevida livre de eventos foram construídas pelo método de Kaplan-Meier. As probabilidades de sobrevivência foram comparadas pelo teste *log-rank*. As análises foram realizadas pelo programa estatístico STATA® (StataCorp Company, College Station, Texas, Estados Unidos), versão 12. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Entre julho de 2009 e abril de 2014, 244 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Esse pacientes foram distribuídos em três grupos: grupo SYNTAX ≤ 8 (baixo), que contou com 61 pacientes (25%); grupo SYNTAX > 8 e ≤ 16 (intermediário), com

116 pacientes (47,5%); e grupo SYNTAX > 16 (alto), com 67 pacientes (27,5%).

A média de idade foi de 64,6 \pm 11,5 anos e 73% eram do sexo masculino. Os pacientes mostraram perfil demográfico e clínico semelhantes, com exceção da dislipidemia e diabetes (19,6% vs. 18,9% vs. 35,8%; $p = 0,03$), mais frequentes no grupo com escore SYNTAX alto. Predominaram os quadros clínicos estáveis (83,6%) e a função ventricular esquerda tinha disfunção leve ou moderada na maioria dos pacientes (Tabela 1).

O escore SYNTAX variou de 1 a 39, com média de 13,4 \pm 6,8. A média do escore SYNTAX foi de 6,3 \pm 1,7 no grupo com escore SYNTAX baixo; 12,6 \pm 2,3 no grupo com escore SYNTAX intermediário; e 22,3 \pm 5,2 no grupo com escore SYNTAX alto (Figura 1).

Foram tratados 452 vasos com 508 stents, com 2,1 \pm 0,1 stents por paciente e 1,1 \pm 0,2 stent por vaso. O grupo escore SYNTAX alto mostrou maior prevalência de pacientes com acometimento triarterial e lesões de tronco de coronária esquerda, mas os números de vasos tratados e de stents implantados não foram diferentes entre os grupos. O tempo do procedimento e a obtenção do fluxo final *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 3 foram semelhantes (Tabela 2)

No período de seguimento clínico de 3,6 \pm 2,1 anos, observaram-se maiores taxas de ECAM no grupo

TABELA 1
 Características clínicas

Variáveis	SYNTAX ≤ 8 (n = 61)	SYNTAX > 8 e ≤ 16 (n = 116)	SYNTAX > 16 (n = 67)	Valor de p
Idade, anos	62,9 \pm 11,2	65,3 \pm 11,0	65,3 \pm 12,5	0,62
Sexo masculino, n (%)	47 (77,0)	77 (66,4)	54 (80,6)	0,08
Diabetes mellitus, n (%)	12(19,6)	18 (18,9)	24 (35,8)	0,03
Dislipidemia, n (%)	16 (26,2)	42 (36,2)	39 (58,2)	0,02
Hipertensão arterial, n (%)	46 (83,6)	95 (81,9)	56 (90,3)	0,54
Tabagismo atual, n (%)	16 (26,2)	23 (19,8)	10 (14,9)	0,62
IAM prévio, n (%)	16 (26,2)	32 (27,6)	19 (28,4)	0,96
IRC, n (%)	8 (13,1)	16 (13,8)	9 (13,4)	0,89
Quadro clínico, n(%)				0,08
Assintomático	22 (36,1)	34 (29,3)	18 (26,9)	
Angina estável	33 (54,1)	67 (57,8)	30 (44,8)	
SCA de baixo risco	0	2 (1,7)	5 (7,5)	
SCA de moderado risco	1 (1,6)	5 (4,3)	4 (6,0)	
SCA de alto risco	5 (8,2)	8 (6,9)	10 (14,9)	
Disfunção do VE, n(%)				0,71
Leve	21(52,5)	38(52,7)	16 (37,2)	
Moderada	12(30,0)	23(31,9)	19 (45,2)	
Grave	7(17,5)	11(15,3)	8 (18,6)	

IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; SCA: síndrome coronariana aguda; VE: ventrículo esquerdo.

com escore SYNTAX alto (4,9% vs. 6,9% vs. 11,9%; $p < 0,01$). O óbito cardiovascular ocorreu em zero vs. 0,9% vs. 1,6%, ($p = 0,35$); o infarto do miocárdio em zero vs. zero vs. 1,6% ($p = 0,28$); e a RVA guiada por isquemia em 1,6%, vs. 2,6% vs. 7,5% ($p = 0,08$). Qua-

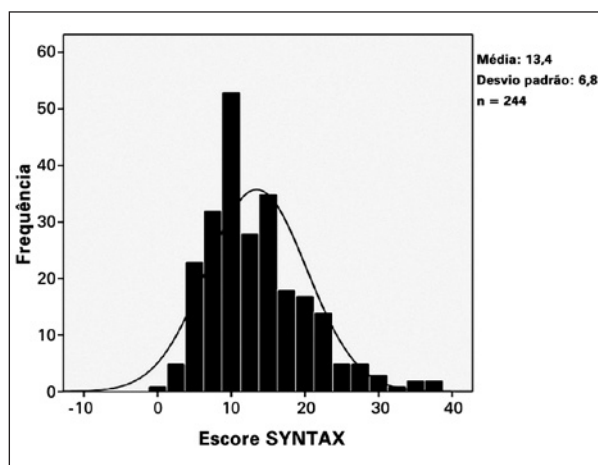


Figura 1. Distribuição do escore SYNTAX.

tro casos de trombose do stent definitiva ou provável foram detectados (zero vs. 1,7% vs. 3,0%; $p = 0,41$).

A curva de Kaplan-Meier foi usada no cálculo da estimativa de sobrevivida livre de ECAM em 5 anos para os três grupos. A sobrevivida livre de ECAM foi de 95,1% no grupo com escore ≤ 8 ; 93,1% no grupo > 8 e ≤ 16 ; e 88,1% no grupo > 16 ($p < 0,01$) (Figura 2).

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que o escore SYNTAX possui ter poder discriminatório para a avaliação de risco em pacientes com doença multiarterial na prática clínica submetidos à ICP, os quais demonstram complexidade mais baixa do que a da população avaliada no estudo SYNTAX.

O estudo LEADERS (*Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating*) foi o primeiro a relatar a utilidade do escore SYNTAX como preditor de ECAM em uma população de *all-comers*, incluindo pacientes com SCA. Os escores SYNTAX foram coletados prospectivamente em 1.397 dos 1.707 pacientes, e análise *post hoc* foi realizada estratificando os resultados clínicos

TABELA 2
Características angiográficas e do procedimento

Variáveis	SYNTAX ≤ 8 (n = 61)	SYNTAX > 8 e ≤ 16 (n = 116)	SYNTAX > 16 (n = 67)	Valor de p
Número vasos acometidos, n (%)				< 0,01
2	60 (98,4)	104 (89,7)	52 (77,6)	
3	1 (1,6)	12 (10,3)	15 (22,4)	
Lesão de TCE, n (%)	1 (1,6)	1 (0,9)	7 (10,4)	< 0,01
Número de vasos tratados	91	271	90	0,37
Número de stents implantados	104	306	98	0,31
Vasos tratados, n (%)				0,80
TCE	2 (2,2)	3 (1,1)	1 (1,1)	
DA	35 (38,5)	90 (33,2)	36 (40)	
CX	26 (28,6)	87 (32,1)	22 (24,4)	
CD	28 (30,8)	91 (33,6)	31 (34,4)	
Tipo de lesão, n (%)				0,21
A	8 (8,8)	35 (12,9)	5 (5,6)	
B1	27 (29,7)	78 (28,8)	37 (41,1)	
B2	19 (20,9)	52 (19,2)	13 (14,4)	
C	47 (40,7)	106 (39,1)	35 (38,9)	
Tempo de procedimento, minutos	55,8 \pm 21	55,2 \pm 28	56,0 \pm 30	0,08
Fluxo TIMI final, n (%)				0,32
0	0	0	2 (2,2)	
1	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (2,2)	
2	0	2 (0,7)	3 (3,3)	
3	90 (98,9)	268 (98,9)	85 (94,4)	

TCE: tronco de coronária esquerda; DA: descendente anterior; CX: circunflexa; CD: coronária direita; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

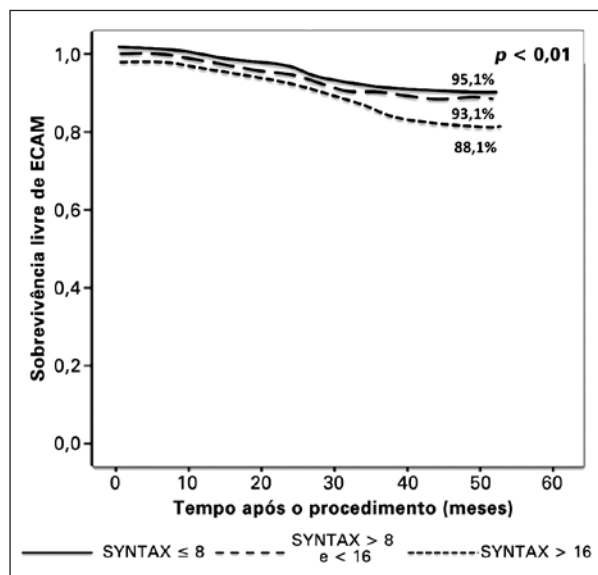


Figura 2. Estimativa de Kaplan-Meier para o desfecho primário segundo o escore SYNTAX. ECAM: eventos cardíacos adversos maiores.

em 1 ano de acompanhamento, de acordo com um dos três tercís. Os tercís (≤ 8 ; > 8 e ≤ 16 ; > 16), que também empregamos para a análise dos nossos pacientes, mostraram ser mais baixos do que da população do estudo SYNTAX. Em 1 ano de acompanhamento, foi demonstrada menor sobrevivência livre de ECAM no tercís mais alto (92,2%, 91,1% e 84,6%; $p < 0,001$).⁵

No estudo RESOLUTE III All Comers Trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention), os escores SYNTAX foram coletados prospectivamente em 2.033 dos 2.292 pacientes tratados com stents farmacológicos de segunda geração, e a evolução clínica foi estratificada de acordo com os tercís (≤ 9 , > 9 e ≤ 17 e > 17). Aos 12 meses de acompanhamento, as taxas de ECAM (8,5% vs. 11,2% vs. 20,0%; $p < 0,0001$), infarto do miocárdio (8,0% vs. 12,1% vs. 18,2%; $p < 0,0001$), necessidade de nova revascularização (5,0% vs. 7,7% vs. 13,7%; $p < 0,0001$) e falência do vaso-alvo (5,2% vs. 5,9% vs. 11,7%; $p < 0,0001$) foram significativamente maiores nos pacientes do tercís mais alto. Após ajuste multivariado, o escore SYNTAX foi identificado como preditor independente de ECAM, infarto do miocárdio, nova revascularização e falência do vaso-alvo ($p < 0,05$ para todos).⁶

Mesmo em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST submetidos à ICP primária, excluídos do estudo SYNTAX, o escore SYNTAX mostrou prever eventos clínicos em 1 ano. O escore SYNTAX foi calculado retrospectivamente em 807 pacientes dos estudos STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) e MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation

of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) que foram estratificados de acordo com os tercís ≤ 9 , > 9 e ≤ 16 e > 16 . Em 1 ano de acompanhamento, todos os desfechos clínicos, incluindo óbito, óbito/reinfarto, ECAM e trombose de stent foram significativamente maiores nos pacientes do tercís mais alto. O escore SYNTAX foi identificado como preditor independente de óbito, ECAM e trombose de stent em 1 ano de acompanhamento.⁷

Limitações do estudo

O escore SYNTAX tem várias limitações, incluindo a variabilidade intra e interobservador, e a ausência de algoritmos específicos para pacientes com revascularização percutânea ou cirúrgica prévias. Outra limitação do escore SYNTAX é não incorporar as características clínicas de pacientes.

CONCLUSÕES

O escore SYNTAX é capaz de estratificar o risco em uma população com doença coronária multiarterial da prática clínica submetida à revascularização percutânea com implante de stents farmacológicos. Escore SYNTAX > 16 identificou pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares adversos maiores que podem, eventualmente, ser beneficiados por técnicas de implante de stent otimizadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery by-pass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised-clinical SYNTAX-trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
2. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med*. 1994;331(16):1044-50.
3. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB 3rd, Hamm CW, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346(8984):1184-9.
4. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1293-304.
5. Wykrzykowska JJ, Garg S, Giris S, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment

- in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):272-7.
6. Garg S, Serruys PW, Silber S, Wykrzykowska J, van Geuns RJ, Richardt G, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(4):432-41.
 7. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):66-75.
 8. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1020-9.