



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

MATEUS DOS SANTOS VIANA

**REFINAMENTO DO MODELO DE PENSAMENTO MÉDICO EM SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDAS: valores prognósticos e decisões probabilísticas**

TESE DE DOUTORADO

Salvador

2021

MATEUS DOS SANTOS VIANA

**REFINAMENTO DO MODELO DE PENSAMENTO MÉDICO EM SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDAS: valores prognósticos e decisões probabilísticas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Luís Cláudio Lemos Correia.

Salvador

2021

MATEUS DOS SANTOS VIANA

**“REFINAMENTO DO MODELO DE PENSAMENTO MÉDICO EM
SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS: valores prognósticos e decisões
probabilísticas”**

Tese apresentada a Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial à obtenção do Título
de Doutor em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, de de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Antônio Marin-Neto
Doutor em Clínica Médica
Universidade de São Paulo, USP

Prof. Dr. Antônio Pazin Filho
Doutor em Medicina
Universidade de São Paulo, USP

Profa. Dra. Adriana Lopes Latado
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof. Dr. Bruno de Bezerril Andrade
Doutor em Patologia Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

"Viver... O senhor já sabe: viver é etcétera..."

(...)

Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais,

É só fazer outras maiores perguntas."

Guimarães Rosa. Fragmentos.

Grande Sertão: Veredas.

“(...) o maior bem para um homem é justamente este, falar todos os dias sobre a virtude e os outros argumentos sobre os quais me ouvistes raciocinar, examinando a mim mesmo e aos outros, e, que uma vida sem esse exame não é digna de ser vivida, ainda menos me acreditaríeis, ouvindo-me dizer tais coisas”.

Sócrates. In: *Apologia de Sócrates*, por Platão.

*Dedico este trabalho ao sentido de minha existência,
minha adorada família!*

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Hospital São Rafael – Rede D’Or.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento de fontes oficiais de pesquisa.

EQUIPE

Mateus dos Santos Viana, médico, cardiologista intervencionista, doutorando pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr Luis Cláudio Lemos Correia, orientador, Professor Adjunto e da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Profa. Dra. Márcia Maria Noya Rabelo, coordenadora do Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael.

Vitor Calixto de Almeida Correia, participante da coleta de dados, médico formado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisador do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas.

Gabriela Oliveira Bagano, participante da coleta de dados, médica formada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisadora do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas.

Fernanda Lopes, participante da coleta de dados, médica formada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisadora do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas.

Yasmin Falcon Lacerda, participante da coleta de dados, médica formada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisadora do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas.

Pedro Henrique Correia Filgueiras, participante da coleta de dados, médico formado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pesquisador do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas.

Milton Henrique Vitória de Melo, participante da coleta de dados, aluno da graduação do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Thomaz Emanuel Azevedo Silva, participante da coleta de dados, aluno da graduação do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Bruna de Sá Barreto Pontes, participante da coleta de dados, aluna da graduação do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Mariana Tourinho Pessoa Rezende, participante da coleta de dados, aluna da graduação do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

AGRADECIMENTOS

Todo o esforço gerado para constituição desta Tese teria sido em vão sem o auxílio de muitos. Crescer, ter a percepção de que não sou o mesmo de outrora, que fora acometido por uma transmutação pela geração de conhecimento, ou ao menos uma pequena tentativa de gerá-lo, propicia uma sensação de prazer indescritível. Uma imensa alegria.

Agradeço ao meu orientador, o querido amigo Luis Cláudio Lemos Correia, escultor de mentes, burilador de ideias e hermeneuta do caos, que faz tudo isso parecer simples, com sua atenção, sabedoria, paciência e disposição infinita para o que é pertencente à ciência.

Ao serviço de cardiologia do Hospital São Rafael – Rede D’Or e aos pacientes que frequentaram esta instituição, fonte de saber inestimável e dos quais derivam os dados aqui expostos.

Rendo homenagens aos meus queridos amigos, por vezes alunos, na maioria das vezes professores, os membros pesquisadores do RESCA, cientistas na real acepção da palavra, cujo auxílio e interesse contínuos mantiveram a chama da busca pelo conhecimento continuamente acesa.

Agradeço a todos os colegas da pós-graduação, pelo estímulo, entusiasmo e objetivos comuns.

Aos meus amigos, parceiros de trabalho e de jornada, Valdemar Oliveira, Fábio Solano, Marcílio Batista e Cláudio das Virgens, pelo apoio e parceria diários.

Aos meus amados pais, Geonísio e Jovita, meus queridos irmãos e todos aqueles que deles derivam e compõem minha querida família, em especial minha saudosa afilhada Roberta, onde quer que ela esteja, além de meu íntimo.

Por fim, agradeço imensamente à minha amada e graciosa esposa, Ana Amélia, também colega de profissão e maior incentivadora, e meus adorados filhos, Miguel e Bernardo, motivos de minha incessante jornada por tornar-me uma pessoa melhor!

RESUMO

Fundamento: Um melhor conhecimento a respeito de modelos prognósticos clínicos e anatômicos em síndromes coronarianas agudas (SCA) é necessário, frente a uma percepção de que estes paradigmas muitas vezes falham em prever adequadamente os diferentes tipos de desfecho. Na prática, há uma falha da percepção de risco, por ignorância ou desconhecimento do real valor incremental de dados utilizados para este propósito. Além disso, há uma tendência a tomadas de decisão que muitas vezes são “descalibradas” probabilisticamente e sem o devido balanço de “custo e benefício” clínico. **Objetivos:** Refinar o conhecimento a respeito da predição de desfechos clínicos e a habilidade de pensar durante a tomada de decisão em pacientes portadores de SCA. Para isso, foram tomados como objetivos específicos: 1) avaliar e comparar o valor prognóstico de dados clínicos e anatômicos em relação a desfechos fatais e recorrentes em SCA; 2) testar a hipótese de aumento de acurácia preditora ao se incorporar dados clínicos a modelos anatômicos em SCA; 3) testar o princípio da parcimônia na utilização de diversos modelos anatômicos descritos e validados na literatura médica para predição de eventos; 4) avaliar a acurácia diagnóstica de modelos clínicos na predição de gravidade anatômica; 5) estabelecer uma maior compreensão da relação entre fatores de risco e prognóstico em portadores de infarto sem doença obstrutiva e, por fim, 6) avaliar o julgamento médico em tomadas de decisão do tratamento adjunto em SCA, como no processo de escolha por tipo específico de órtese ou pela identificação de fatores independentemente associados à opção por cirurgia cardíaca. **Métodos:** Pacientes consecutivamente admitidos por SCA, que realizaram angiografia coronariana durante a internação foram recrutados. Diversos modelos anatômicos foram quantificados e o modelo preditor clínico GRACE foi computado em todos os pacientes. A capacidade preditora destes escores foi comparada quanto à predição de desfechos isquêmicos não fatais (infarto ou angina refratária) e de morte cardiovascular durante a hospitalização. Avaliação da capacidade preditora incremental ao se associar o modelo clínico aos modelos preditores anatômicos foi realizada, além da avaliação da acurácia do modelo clínico em prever gravidade anatômica e construção de um modelo próprio preditor de gravidade anatômica em portadores de síndrome coronariana aguda. Foi realizada ainda uma análise do gradiente entre os diferentes fatores de risco de doença coronariana e a ocorrência infarto sem doença coronariana obstrutiva (MINOCA). Avaliado por modelo multivariado os fatores independentes associados a realização de cirurgia cardíaca em portadores de SCA e doença multiarterial e, por fim, feita comparação e análise de concordância com um modelo matemático da escolha subjetiva pelo tipo de stent no tratamento de SCA. **Resultados:** Foram incluídos 733 pacientes, com um seguimento mediano de 554 dias (IIQ 270 – 868), idade média de 63 ± 14 anos, 61% dos indivíduos do sexo masculino, 33% com antecedente de DAC, 34% de diabéticos e 19% com antecedente de intervenção coronariana percutânea. Em análise multivariada de regressão logística, após ajuste para variáveis clínicas representadas pelo escore GRACE, os diferentes parâmetros angiográficos testados mantiveram-se preditores de óbito cardiovascular, com incrementos significativos em seus valores de estatística-C. Apesar de uma boa capacidade discriminatória das variáveis clínicas e angiográficas para a predição do desfecho óbito cardiovascular durante a internação, para a predição de eventos recorrentes não fatais, o escore GRACE não mostrou associação com este tipo de desfecho. Houve associação linear positiva entre o escore GRACE e todas as variáveis anatômicas, todavia, apesar da significância estatística, os coeficientes de correlação indicaram fraco grau de associação. Após análise univariada e multivariada, das mais de vinte variáveis associadas com doença coronariana, apenas três variáveis permaneceram como preditores independentes de MINOCA, com ocorrência de diabetes apresentando associação negativa com MINOCA, enquanto HDL-colesterol e sexo feminino,

associação positiva. A avaliação de preditores independentes associados à opção por cirurgia cardíaca demonstrou apenas 4 preditores independentes, sendo dois deles associados ao paradigma anatômico (intervenção percutânea prévia e “anatomia grave”) e, por fim, o julgamento clínico concordou com a indicação matemática por stents farmacológicos em metade dos casos, com uma fraca concordância, sendo que todas as discordâncias ocorreram com pacientes cujo modelo matemático indicava stent convencional e o julgamento clínico indicou stent farmacológico (superindicação). **Conclusão:** O refinamento da análise angiográfica em portadores de SCA demonstrou que dados anatômicos contribuem para a predição de eventos recorrentes não fatais e óbito cardiovascular em SCA. Por outro lado, dados clínicos são capazes de prever morte, mas não influenciam na probabilidade de desfechos não fatais. Em pacientes portadores de SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada com paradigma clínico-anatômico. O escore GRACE tem baixa acurácia na predição da anatomia coronária, não sendo capaz de discriminar grupo de indivíduos com baixa probabilidade de “anatomia grave”. A ausência de contraste entre os grupos quanto a fatores etiológicos e a escassez de discriminantes independentes sugere que MINOCA não seja uma entidade nosológica diversa, mas sim constituinte de um espectro da doença aterosclerótica instável. A comparação entre o julgamento clínico e modelo matemático para melhor escolha da órtese no tratamento percutâneo da SCA evidencia que o julgamento clínico superestima a necessidade de stent farmacológico nestes pacientes, sugerindo que estamos propensos a vieses cognitivos em processos de decisões, e que não recorreremos à “taxa base” para estimarmos o risco de reestenose intra-stent. A escassez de preditores independentes para a tomada de decisão por cirurgia de revascularização do miocárdio em portadores de SCA sugere que o raciocínio econômico baseado em características que conotam risco ou benefício não predomina diante da regra heurística de que gravidade anatômica seja indicativa de cirurgia.

Palavras-chave: Infarto; Síndrome coronariana aguda; Angiografia coronariana; prognóstico/mortalidade; MINOCA; Julgamento.

ABSTRACT

Background: A better understanding of clinical and anatomical prognostic models for acute coronary syndromes (ACS) is a requisite to challenge the perception that these tools often fail to adequately predict outcomes. In practice, a failure in risk perception occurs due to unawareness of the actual incremental value of data used for this purpose. In addition, there is a tendency to make decisions that are often probabilistically unbalanced and lacking in proper clinical cost-benefit analysis. **Objectives:** To improve knowledge about clinical outcome prediction and the decision-making for ACS patients through: (1) assessment and comparison of prognostic values of clinical and anatomical data regarding fatal and recurrent outcomes in ACS; (2) testing the hypothesis of improving predictive accuracy in ACS by bringing in clinical data to anatomical scores; (3) testing the principle of parsimony in the use of anatomical scores for event prediction; (4) assessing diagnostic accuracy of clinical scores in predicting anatomical severity; (5) improving understanding of the relation between risk factors and prognostics for patients with infarction without obstructive disease, and; lastly (6), evaluating medical judgment and decision making for adjunctive treatment. **Methods:** The study comprised the following steps. Enrollment of patients consecutively admitted for ACS and who underwent coronary angiography during hospitalization. Quantification of different anatomical scores and application of the clinical prediction model GRACE to all patients. Comparison of the predictive ability of the scores, regarding non-fatal ischemic outcomes - infarction or refractory angina - and cardiovascular death during hospitalization. Evaluation of the incremental predictive ability when combining clinical model with anatomical predictive scores, in addition to evaluation of the accuracy of the clinical model in predicting anatomical severity and establishment of a new anatomical severity predictive model in patients with ACS. Analysis of gradient between different risk factors for coronary disease and the occurrence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). Assessment by multivariate model of independent factors associated with cardiac surgery on patients with ACS and multivessel disease, and, lastly, comparison and analysis of agreement with a mathematical model of the subjective choice for type of stent in the treatment of ACS. **Results:** A total of 733 patients were enrolled, with a median follow-up of 554 days (IQR 270 - 868), average age of 63 ± 14 years, 61% being male subjects, 33% with previous CAD, 34% with diabetes and 19% with previous percutaneous coronary intervention. In multivariate logistic regression analysis, after adjustment for clinical variables represented by the GRACE score, the different angiographic parameters tested remained predictors of cardiovascular death, with significant increments in their C-statistic values. Despite a good discriminatory capacity of clinical and angiographic variables for predicting cardiovascular death during hospitalization, the GRACE score showed no association with prediction of recurrent events. There was a positive linear association between the GRACE score and anatomical variables. However, in spite of statistical significance, the correlation coefficients indicated a weak degree of association. After univariate and multivariate analysis of the more than twenty variables associated with coronary disease, only three variables remained as independent predictors of MINOCA. Whereas HDL cholesterol and being female showed a positive association with MINOCA, the occurrence of diabetes pointed to a negative one. The assessment of independent predictors associated with choice for cardiac surgery revealed only four independent predictors, two of them linked with the anatomical paradigm - percutaneous coronary intervention and severe anatomy. Lastly, clinical judgement met the mathematical suggestion for drug-eluting stents in half of the cases, albeit with poor agreement. All discrepancies occurred with patients for which the mathematical model pointed toward conventional stent, but clinical judgment favored drug-eluting stents (overuse). **Conclusions:** The improvement of angiographic analysis in patients with ACS

revealed that anatomical data contribute to the prediction of recurrence and cardiovascular death in ACS. On the other hand, clinical data can predict death, but not non-fatal outcomes. In patients with ACS, clinical data improves prognostic value of coronary anatomy and so risk stratification should be based on a clinical-anatomical paradigm. The GRACE score has low accuracy in predicting coronary anatomy, being incapable to discriminate a group of subjects with low probability of severe anatomy. The absence of contrast between groups regarding etiological factors and the lack of independent discriminants suggests that MINOCA is not a distinct nosological entity, but part of a spectrum of unstable atherosclerotic disease. The comparison between clinical judgment and mathematical model for better choice of prostheses in percutaneous treatment of ACS makes evident that clinical judgment overestimates the need for drug-eluting stenting. This suggests a proneness to cognitive biases in decision-making and failure to use a base rate to estimate risk of in-stent restenosis. The lack of independent predictors to guide the option for myocardial revascularization surgery in patients with ACS reveals that economic reasoning based on cost-benefit does not prevail in front of the heuristic rule that anatomical severity indicates surgery.

Keywords: Infarction; Acute coronary syndrome; Coronary angiography; Prognostics/mortality; MINOCA; Clinical judgement.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama anatômico coronariano do CASS (Coronary Artery Surgery Study) modificado. <i>ACD</i> – artéria coronária direita; <i>TCE</i> – tronco de coronária esquerda; <i>ADA</i> – artéria descendente anterior; <i>DG</i> – diagonal; <i>ACX</i> – artéria circunflexa.....	39
Figura 2 - Fluxograma de análise do nível de concordância do julgamento clínico por opção pelo stent farmacológico versus o modelo matemático de referência	42
Figura 3 - Relação entre probabilidade prevista de revascularização do vaso-alvo (RVA) em 1 ano com a utilização de stent convencional e número necessário para tratar (NNT) para prevenir a ocorrência de uma única RVA. A linha pontilhada demonstra o limite de risco previsto de RVA correspondente a um NNT de 25.	43
Figura 4 - Possíveis desfechos, a julgar por resultados hipotéticos de Hazard Ratio, tomando-se o limite pré-definido de benefício prognóstico em pacientes MINOCA comparados a pacientes com infarto tradicional.....	44
Figura 5 - Demonstração gráfica dos valores de estatísticas-C para ocorrência do desfecho óbito cardiovascular, antes (A) e após (B) ajuste para o escore GRACE, com nítida superposição das curvas ($P>0,05$ para comparação entre as curvas).....	53
Figura 6 - Comparação entre os valores dos escores angiográficos SYNTAX (A), Gensini modificado (B), escore de doença proximal (C), escore de Friesinger (D) e escore Duke Jeopardy para os pacientes portadores de SCA que apresentaram ou não o desfecho óbito cardiovascular.....	55
Figura 7 - Análise da acurácia (estatísticas C) das variáveis angiográficas (A) e do modelo preditor clínico GRACE (B) pra predição de eventos recorrentes não fatais.	58
Figura 8 - Correlação do escore clínico GRACE com gravidade angiográfica, representados pelos escores SYNTAX (A) e Gensini (B) em SCA.	60
Figura 9 - Acurácia preditora do escore clínico GRACE para ocorrência de anatomia grave em SCA.	62
Figura 10 - Comparação entre a área abaixo da curva ROC (AUC) do modelo clínico GRACE e do modelo etiológico gerado nesta Tese para predição de anatomia grave ($P = 0,02$ pelo teste de DeLong).	64
Figura 11 - Fluxograma de análise dos indivíduos portadores de MINOCA.....	65
Figura 12 - Análise da curva de sobrevivência para ocorrência do desfecho composto no follow up em indivíduos portadores de MINOCA e infarto por doença obstrutiva.	69
Figura 13 - Painel A: Histograma de Frequência demonstrando a distribuição percentual de pacientes de acordo com a probabilidade de revascularização do vaso-alvo em um ano. Painel B demonstra o percentual de indicação de SEF de acordo com o julgamento clínico e o modelo preditor de referência.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínicas e ocorrência dos desfechos óbito cardiovascular e eventos recorrentes não fatais nos pacientes estudados.....	49
Tabela 2 - Descrição angiográfica dos pacientes avaliados.	51
Tabela 3 - Características angiográficas de acordo com o passado de intervenção percutânea	51
Tabela 4 - Acurácia preditora dos diferentes modelos de risco angiográfico em relação a ocorrência do desfecho óbito cardiovascular ($P > 0,05$ para a comparação entre as estatísticas-C).	52
Tabela 5 - Regressão Logística dos diferentes parâmetros angiográficos para a predição da variável de desfecho óbito cardiovascular, com e sem ajuste para os parâmetros clínicos (GRACE).....	56
Tabela 6 - Calibração dos diferentes modelos angiográficos após ajuste para o escore GRACE.	56
Tabela 7 - Acurácia preditora dos diferentes modelos de risco angiográfico em relação a ocorrência do desfecho combinado de IAM não fatal e angina refratária ($P > 0,05$ para a comparação entre as estatísticas-C).	59
Tabela 8 - Diferentes valores de inclinação e intercepto demonstrando associação linear positiva entre o escore clínico GRACE e parâmetros anatômicos, porém com fracos valores de correlação. *Coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para as variáveis com distribuição não normal. Os demais coeficientes foram obtidos pelo teste de Pearson.....	61
Tabela 9 - Análise da acurácia do Grau de Risco pelo GRACE (moderado a elevado) para predição de Anatomia Grave.....	62
Tabela 10 - Comparação de características clínicas, fatores de risco de doença aterosclerótica e parâmetros laboratoriais entre os portadores de MINOCA e DAC obstrutiva.....	66
Tabela 11 - Modelo de regressão logística contendo os preditores independentes de MINOCA	67
Tabela 12 - Prevalência dos diferentes preditores de reestenose clínica na população estudada e seus respectivos coeficientes de regressão beta constituintes do modelo preditor de referência.	70

LISTA DE ABREVIÇÕES

ACEF	<i>Age, Creatinin and Ejection Fraction</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
ECG	Eletrocardiograma
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
MINOCA	<i>Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries</i>
NOCA	<i>Nonobstructive Coronary Arteries</i>
RESCA	Registro de Síndromes Coronarianas Agudas
SCA	Síndrome(s) Coronariana(s) Aguda(s)
SEF	Stent(s) Eluidor(es) de Fármaco(s)
SM	Stent(s) Metálico(s)
SYNTAX	<i>The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery</i>
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	História do Surgimento das Hipóteses	18
1.2	Justificativa Teórica.....	21
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo Geral.....	25
2.2	Objetivos Específicos.....	25
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	27
3.1	Importância da Angiografia Coronariana	27
3.2	Gradação da gravidade das obstruções coronarianas	27
3.3	Escores Angiográficos e sua importância na predição de Risco em DAC.....	28
3.4	Importância em se associar preditores clínicos à Angiografia Coronariana	30
3.5	O escore clínico GRACE, sua utilidade e potenciais limitações	31
3.6	Ocorrência de SCA em indivíduos sem doença coronariana obstrutiva, suas causas e evolução clínica	32
3.7	Cognição e tomada de decisão: o que passa pela mente do médico ao se optar por intervenção invasiva em síndrome coronariana aguda?.....	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1	Desenho do Estudo	37
4.2	Seleção da Amostra	37
4.3	Coleta de Dados Clínicos.....	38
4.4	Análise Angiográfica	38
4.5	Operacionalização de Variáveis.....	45
5	RESULTADOS	49
6	ARTIGOS.....	73
6.1	Artigo Publicado: Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes	74
6.2	Artigo publicado: Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score.....	80
6.3	Artigo submetido: Lack of Accuracy of the GRACE score to Predict Coronary Anatomy in Acute Coronary Syndromes	86
6.4	Artigo submetido: Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (“MINOCA”): a mild spectrum of atherosclerotic disease or a different nosological entity?.....	105
7	DISCUSSÃO	129
8	CONCLUSÕES.....	145
	REFERÊNCIAS.....	147
	APÊNDICES	163
	ANEXOS	168

1 INTRODUÇÃO

1.1 História do Surgimento das Hipóteses

Ao construirmos uma dissertação inicial de Mestrado, surpreendemo-nos com ideias que brotavam do processo científico relativo a questões pré-definidas. Em análise retrospectiva, percebemos a transformação da dissertação em uma linha de pesquisa, que continha um conjunto de perguntas voltadas para o aprimoramento de nosso olhar prognóstico e de tomada de decisão em síndromes coronarianas agudas. Estas hipóteses, *a posteriori* ao projeto inicial de Mestrado, surgiram de novos questionamentos derivados dos resultados preliminares, gerando perguntas originais e de significativa relevância, que acabaram por serem incorporadas ao escopo deste trabalho. Ao percebermos que não tínhamos apenas uma dissertação de Mestrado, de forma um tanto pretensiosa, passamos a denominar este documento de Tese, posteriormente aprovado em banca de qualificação de Mestrado para progressão como Projeto de Doutorado.

Inicialmente, o projeto tinha o intuito de testar a incorporação de dados clínicos, presentes em um modelo preditor de risco amplamente utilizado na abordagem de Síndrome Coronariana Aguda (SCA), a um modelo angiográfico também validado em diferentes cenários de doença arterial coronariana, comparando com o desempenho deste modelo anatômico isolado.

Consiste em prática comum tomar-se a decisão pelo tratamento da SCA apenas baseada em alterações anatômicas, definindo por um de três caminhos: tratamento clínico, intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Trata-se de uma visão simplória, sujeita a heurísticas e erros de julgamento, quando a definição pelo tratamento é feita por base apenas na angiografia coronariana, sendo objeto de discussão se a incorporação de dados clínicos melhoraria a predição de risco destes pacientes, ou se estas informações previamente coletadas durante a abordagem inicial da SCA deveriam ser literalmente relegadas a segundo plano, diante do resultado deste exame anatômico.

Durante o processo de confecção deste primeiro trabalho, percebemos que seria de suma importância uma maior compreensão da predição dos modelos prognósticos de acordo com o tipo de desfecho, pois isso poderia ter implicações práticas significativas no manejo do paciente portador de SCA. Ficou evidente que o escore clínico testado, bem como a anatomia, eram excelentes preditores de óbito cardiovascular em SCA, pois conseguiam discriminar os pacientes incapazes de resistirem à gravidade do insulto decorrente de um evento isquêmico.

No entanto, a recorrência de desfechos isquêmicos não fatais em SCA ainda não havia sido adequadamente testada isoladamente, havendo a hipótese de que estes eventos, intimamente relacionados com instabilidade de placa aterosclerótica, pudessem estar mais relacionados com a anatomia. Sendo assim, a diferente natureza fisiopatológica destes eventos pode fazer com que dados clínicos e anatômicos tenham diferentes capacidades preditoras a depender do tipo de desfecho. Caso isto fosse verdadeiro, a generalização do valor prognóstico quanto a “desfechos cardiovasculares maiores” ficaria comprometida, fazendo-se necessária uma individualização da predição de cada modelo para um tipo de desfecho específico. Esta foi a hipótese do segundo trabalho que, apesar de surgir cronologicamente *a posteriori*, tem importância primordial na elaboração dos outros quesitos da presente Tese.

Ao percebermos uma predileção do modelo prognóstico clínico por desfechos fatais e sua possível limitação pela predição de eventos recorrentes, surgiu um questionamento se este modelo preditor associaria-se adequadamente a gravidade da anatomia coronariana. Apesar de alguns estudos na literatura afirmarem ser esta uma premissa verdadeira, uma adequada avaliação da acurácia diagnóstica do modelo clínico para a gravidade de obstrução anatômica seria necessária, pois há uma prática difundida em definirmos a necessidade de estratificação anatômica através do risco clínico do indivíduo, inclusive, muitas vezes, contraindicando um estudo invasivo em indivíduos de menor risco. Esta foi a terceira hipótese desta Tese, sendo a quarta também derivada destes questionamentos, pois uma vez demonstrando uma eventual limitação do escore clínico vigente em predizer anatomia, gostaríamos de saber se variáveis clínicas coletadas em nossa coorte seriam capazes de predizer adequadamente gravidade de obstrução, derivando nosso próprio modelo preditor anatômico em SCA.

A quinta hipótese surgiu *pari passu* com as anteriores, visto que nesta coorte foram avaliados diversos modelos preditores anatômicos, alguns deles gerados há mais de quarenta anos e utilizados no âmbito da pesquisa clínica, porém pouco utilizados na prática diária. Nesta prática, intuitivamente recorreremos à simples descrição do número de territórios vasculares comprometidos, apesar de estudos prévios questionarem a ampla variabilidade e imprecisão desta abordagem. Uma análise comparativa mais detalhada, com maior número de pacientes em relação aos estudos prévios e, especificamente, em um espectro de doença coronariana de maior gravidade, seria necessária, testando-se inclusive o princípio estatístico-filosófico da parcimônia, em que se justificaria a utilização de uma descrição anatômica mais simples, caso fosse equiparável a modelos anatômicos mais rebuscados.

Deparamo-nos ainda com o crescimento de evidências científicas a respeito de uma condição clínica já previamente descrita, porém pouco compreendida: o infarto do miocárdio

sem coronariopatia obstrutiva (MINOCA - *Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*). Modelos etiológicos são inconsistentes em definirem se esta entidade clínica possui uma origem diversa ou se não passariam de um infarto convencional, cuja instabilidade anatômica tenha ocorrido em momento precoce da doença aterosclerótica. Nossa coorte possui uma quantidade significativa de pacientes com esta condição, sendo possível a avaliação de um modelo multivariado etiológico, além de uma análise comparativa entre os diferentes preditores de risco de doença coronariana, analisando o gradiente de diferenças existentes entre aqueles indivíduos com e sem doença obstrutiva. Ademais, pouco se sabe a respeito da real evolução prognóstica destes pacientes, em especial naquelas vítimas de insulto miocárdico primário, havendo um senso comum em considerar-se um curso evolutivo benigno, devido à inexistência ou mínima presença de aterosclerose. Como esta linha de pesquisa é fundamentalmente relacionada a predição de risco em SCA, além de evidências inconsistentes na literatura demonstrarem uma potencial utilidade de modelos preditores no contexto MINOCA, mormente os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta população, tivemos a ideia de descrever o prognóstico de pacientes MINOCA, comparativamente ao infarto com obstrução coronária e explorar a acurácia de modelos prognósticos neste cenário. Estas foram a sexta e sétima hipóteses testadas.

Além de todas as hipóteses descritas previamente, a presente Tese possui uma linha de pesquisa cognitiva, avaliando o grau de assertividade ou limitações da mente do profissional médico no processo de tomada de decisões para o tratamento de SCA, especialmente no que tange à indicação de procedimentos adicionais de revascularização coronariana, bem como no processo de escolha por materiais específicos para o seu tratamento. Duas hipóteses, a primeira que avalia a acurácia diagnóstica do julgamento clínico para indicação de *stents* eluidores de fármacos em comparação com modelo matemático validado e a segunda, que aborda uma tentativa de compreensão das principais variáveis responsáveis pela indicação do procedimento de revascularização cirúrgico em pacientes agudos portadores de doença aterosclerótica avançada, finalizam um trabalho que possui o intuito de redimensionar o significado de avaliação de risco global e tomada de decisão em SCA.

1.2 Justificativa Teórica

As SCA representam uma forma de instabilidade da doença aterosclerótica coronária com amplo espectro de complicações e desfechos clínicos. Considerando a extensa variabilidade de risco entre os pacientes, é necessário discriminar os indivíduos mais vulneráveis daqueles menos predispostos a evolução indesejada. Esta estratificação é importante para a tomada de decisões, pois pacientes de risco elevado são os que mais podem se beneficiar de condutas terapêuticas agressivas (1–3). Visto que a maioria dos eventos coronarianos recorrentes ocorre na fase inicial desta síndrome (1,2) a estratificação deve ser precoce, desde a admissão hospitalar. Neste contexto, a utilização de marcadores de risco representa importante ferramenta para estimativa prognóstica destes pacientes. Normalmente, os marcadores de risco são combinados em modelos multivariados, capazes de ponderar a importância de cada variável na estimativa prognóstica. Estes modelos são utilizados na prática clínica sob a forma de escores, que apresentam razoável acurácia em pacientes com SCA (4–6). No entanto, alguns dos pacientes que apresentam eventos precoces não são identificados como de alto risco pelos escores e, principalmente, nem todos classificados como de alto risco apresentam complicações (7). Estas são razões para a contínua pesquisa de novos marcadores com capacidade de aprimorar o desempenho destes modelos preditores. Observa-se um rápido crescimento no número de novos marcadores de risco propostos em cardiologia. Antes de serem incorporados na rotina clínica, é necessário que estes preditores sejam rigorosamente testados quanto a sua utilidade. A utilidade clínica de um marcador de risco depende não só de sua associação prognóstica independente, mas principalmente do seu valor prognóstico incremental em relação a modelos preditores estabelecidos (8).

Diante de um paciente portador de SCA que seja submetido a procedimento de estratificação invasiva por cateterismo cardíaco, a avaliação da anatomia coronariana é utilizada para guiar o tratamento, identificando a lesão relacionada ao evento clínico, fornecendo informações necessárias para se estabelecer a indicação da melhor abordagem médica, incluindo procedimentos adicionais de revascularização, cirúrgico e percutâneo, além de fornecer informações prognósticas a curto e longo prazo (2). No processo de tomada de decisão, muitas vezes valorizamos sobremaneira as informações fornecidas por este exame, a ponto de desconsiderarmos o quadro clínico inicial que motivou a sua realização. Esta inabilidade em lidar com a incerteza prognóstica da SCA pode nos fazer generalizar condutas agressivas, do ponto de vista farmacológico e intervencionista (9).

Diversos escores baseados em análise angiográfica já foram criados para avaliação prognóstica dos pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC), no entanto, a maioria foi validada no contexto de DAC estável. O estudo CASS (Coronary Artery Surgery Study), publicado na década de 80, validou diversos escores angiográficos, como o escore de doença proximal, Gensini e Frisenger (10). O escore Duke Jeopardy foi validado posteriormente (11). Mais recentemente, o escore SYNTAX está sendo amplamente utilizado para estratificação de risco, a despeito de sua derivação e validação não terem sido inicialmente estabelecidas para o cenário de SCA (12–14).

Inicialmente criado para avaliar a extensão da doença e a exequibilidade do procedimento de ICP em pacientes com DAC estável (12,13), o escore SYNTAX e suas variantes evidenciaram-se bons marcadores prognósticos a curto e longo prazo em diversos cenários, até mesmo em pacientes portadores de SCA (15–17). Sua análise é feita através de múltiplas variáveis, gerando um grau de pontuação a depender do número de lesões, seu impacto funcional, local e complexidade (12). A incorporação de dados clínicos a este escore pode ser feita com o intuito de aumentar o nível de predição de risco, além de selecionar o procedimento mais apropriado de revascularização para pacientes com DAC (18–20). Portanto, é mais um escore com objetivo de predizer o prognóstico do paciente, baseado em uma estimativa complexa da vascularização coronariana.

Diante disso, é fundamental avaliarmos se análises e modelos mais complexos, mais difíceis de serem feitos e, por conseguinte, mais propensos a erros sistêmicos, realmente possuem superior valor prognóstico em relação à contagem simples e rápida, como uma mera quantificação do número de territórios vasculares comprometidos.

O Escore de Risco GRACE, amplamente difundido na prática diária para a estratificação de risco em pacientes portadores de SCA, incorpora diversas variáveis clínicas e possui maior capacidade preditora de eventos em relação a outros escores de risco (21,22). Todavia, não há registros na literatura quanto à sua incorporação a modelos prognósticos angiográficos. Além disso, a despeito de seu valor prognóstico estabelecido, não está demonstrado plenamente se estes escores clínicos, representados nesta Tese como o modelo preditor de risco GRACE, sejam capazes de predizer a extensão da doença coronária anatômica. Uma análise pormenorizada da anatomia, com a quantificação dos escores angiográficos previamente descritos, pode elucidar estas dúvidas quanto à utilização de modelos clínicos na predição de gravidade anatômica. Além disso, a avaliação de novos preditores independentes no contexto da SCA pode tornar propícia a derivação e posterior validação de um novo modelo preditor de gravidade de doença aterosclerótica coronariana.

O desfecho óbito, independente de sua categorização (cardiovascular, não cardiovascular ou indeterminado), é resultante da incapacidade do organismo em resistir ao insulto primário, já os eventos isquêmicos recorrentes são consequência de insultos de menor gravidade, decorrentes da instabilidade de placa aterosclerótica. Estes processos etiológicos diversos relacionados com os desfechos em SCA podem fazer com que as variáveis anatômicas e clínicas possuam diferentes capacidades preditivas. Caso isto seja verdade, a importância do termo geral habitualmente utilizado “desfecho cardiovascular” seria questionável ou incompleta, fazendo-se necessária uma individualização da predição de cada modelo para o tipo de desfecho. Portanto, a comparação do valor prognóstico de dados clínicos e anatômicos em relação a desfechos fatais e não fatais em pacientes com SCA teria significativa utilidade.

O tratamento da SCA tem evoluído do ponto de vista tecnológico, principalmente com base na intervenção percutânea (*stents*) e no uso de novos esquemas anti-trombóticos. Apesar disso, a evolução do pensamento médico voltado para individualização das condutas não tem ocorrido no mesmo ritmo do avanço tecnológico (23). Modelo concreto desta assertiva são as inúmeras evidências de que toda evolução do conhecimento no tratamento de SCA é pautada na demonstração de doença obstrutiva coronariana. Todavia, é sabido que 6 a 13% dos casos de infarto do miocárdio ocorre em indivíduos que não apresentam obstruções significativas (gravidade de estenose < 50% de obstrução em diâmetro) (24–26), sendo o termo MINOCA utilizado recentemente para descrever esta entidade clínica que não pode ser negligenciada (27). Infelizmente, a maioria dos médicos falha ao concluir que a ausência de doença obstrutiva exclui a possibilidade de uma SCA (28). Compreender melhor seu mecanismo etiológico, baseado na análise do gradiente de diferenças entre preditores clínicos clássicos de DAC nos portadores de MINOCA e infarto por doença obstrutiva, além de analisar a evolução clínica e ocorrência de desfechos nesta parcela de SCA, seria de grande valia para uma melhor definição de condutas e, por consequência, melhor tratamento destes indivíduos.

Outra estratégia evolutiva imprescindível é o reconhecimento da existência de vieses cognitivos durante o processo de julgamento médico (29). Quando exposto a uma apresentação de caso familiar, o médico começa a reconhecer padrões e utilizar atalhos mentais para facilitar o diagnóstico e condutas terapêuticas. Estes atalhos mentais, conhecidos como heurísticas, estão mais propensos a erros de julgamento do que quando utilizados mecanismos mais racionais, auxiliados por modelos probabilísticos matemáticos, que tendem a apresentar melhor assertividade e acurácia do que o julgamento intuitivo do especialista

(30–33). Exemplo disso é quando se define pela utilização de *stents* como adjuvantes no tratamento intervencionista da SCA. Uma vez optado pelo procedimento de ICP, aspecto importante no tratamento de pacientes com SCA é a escolha do tipo de *stent* a ser implantado. Sabe-se que a utilização de *stents* eluidores de fármacos (SEF), em detrimento dos *stents* metálicos (SM), reduz a ocorrência do fenômeno de re-estenose, tido como uma importante limitação a esta modalidade terapêutica (34). Todavia há um amplo espectro de risco para o desenvolvimento de reestenose, que envolve aspectos técnicos e pré-disposição à ocorrência do evento (35), que muitas vezes não é adequadamente mensurado em nossa prática diária. Além disso, os SEF são significativamente mais caros que os SM e análises de custo-efetividade são necessárias, sendo dependentes da redução absoluta de risco da ocorrência deste fenômeno em um indivíduo (36). Modelo preditivo prévio, com variáveis clínicas e angiográficas pré-procedimento, foi adequadamente criado e validado em uma grande coorte americana, identificando os pacientes que apresentariam o maior benefício da utilização dos SEF (37). Apesar da existência deste modelo, a escolha do tipo de *stent* continua sendo feita por meio do julgamento clínico quanto à propensão de reestenose. Seria válido mensurar a acurácia do julgamento clínico quanto à escolha do tipo de *stent* que eventualmente seria utilizado em uma coorte de pacientes com SCA, utilizando um modelo matemático de predição do fenômeno de re-estenose como parâmetro de referência. Isto ampliaria a compreensão de como são feitas estas escolhas na prática diária, auxiliando na identificação de heurísticas ou vieses cognitivos que possam influenciar o tratamento.

Em resumo, testando modelos probabilísticos, incorporando novas variáveis a modelos já validados, avaliando sua acurácia preditora, derivando novos modelos etiológicos no contexto de doença obstrutiva ou em sua ausência e submetendo o julgamento clínico ao escrutínio de modelos matemáticos de predição, a presente Tese possui o intuito de influenciar positivamente o processo de decisão médica em pacientes com quadro de síndromes coronarianas agudas, em seus diferentes cenários.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Refinar o conhecimento a respeito da predição de desfechos clínicos e a habilidade do pensar durante a tomada de decisão em pacientes portadores de síndromes coronarianas agudas.

2.2 Objetivos Específicos

Quanto ao valor prognóstico de preditores clínicos e anatômicos

1. Descrever o valor prognóstico relativo de dados clínicos versus anatomia coronária em pacientes com SCA.
2. Testar a hipótese de que a incorporação de dados clínicos aumenta a acurácia prognóstica de modelos angiográficos em portadores de SCA sem supradesnível de segmento ST.
3. Avaliar se a utilização de escores angiográficos em doença obstrutiva é melhor preditora de risco do que a simples descrição do número de artérias coronárias acometidas, testando o princípio estatístico da parcimônia no cenário de tratamento da SCA.

Quanto a predição de anatomia coronariana

4. Testar a hipótese de que o Escore GRACE prediz gravidade anatômica, podendo servir para identificar indivíduos que poderiam prescindir de coronariografia invasiva.
5. Identificar variáveis independentes preditoras de gravidade de obstrução coronariana no contexto das SCA, construindo um modelo próprio nesta população.

Quanto a infarto do miocárdio sem doença obstrutiva

6. Avaliar se há diferenças de fatores de risco entre portadores de SCA com ou sem doença obstrutiva coronariana.
7. Testar a hipótese de que modelos angiográficos sejam capazes de prever desfechos mesmo em casos de SCA sem doença obstrutiva.

8. Descrever o prognóstico de pacientes com infarto sem doença obstrutiva e testar a hipótese de que este prognóstico seja substancialmente melhor em comparação ao infarto com obstrução coronária, além de explorar a acurácia de modelos prognósticos clínico e angiográficos neste cenário.

Quanto a Cognição Médica

9. Avaliar a adequação do julgamento clínico e angiográfico subjetivo em relação a predição de reestenose intra-stent.
10. Identificar variáveis que influenciem no julgamento clínico para a indicação de tratamento intervencionista em portadores de SCA e doença obstrutiva grave.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Importância da Angiografia Coronariana

A angiografia coronariana possui papel fundamental no tratamento da SCA, pois é capaz de confirmar os casos atribuídos a doença obstrutiva, guiando a terapia anti-trombótica e impedindo exposição desnecessária a fármacos anticoagulantes, que poderia incorrer em maior risco hemorrágico. Fornece ainda condições para identificar a lesão culpada na maioria das situações, sendo uma ferramenta importante na indicação de procedimentos de revascularização, guiando sua exequibilidade, quer cirúrgica, quer em intervenção percutânea. Além disso, um dos mais importantes papéis deste exame, seria o auxílio na estratificação de risco a curto e longo prazo (2).

Há um espectro de acometimento angiográfico coronariano em SCA, variando desde a ausência de obstruções, com coronárias normais a doença difusamente obstrutiva em todos os segmentos vasculares. Estudos demonstram que até 20% dos indivíduos com SCA não apresentam doença obstrutiva ou possuem coronárias normais, enquanto que entre os indivíduos com doença obstrutiva, 40 a 80% apresentam doença multiarterial (38–41).

3.2 Graduação da gravidade das obstruções coronarianas

Desde os estudos clássicos de DeWood et al., que demonstraram uma elevada prevalência de oclusão total e subtotal em pacientes portadores de SCA com e sem supradesnível de segmento ST (42,43) pesquisadores buscam uma forma ideal de quantificar a gravidade de obstrução do lúmen coronariano. Apesar de inúmeros estudos, nenhum foi mais simples e adequado do que a categorização de obstrução descrita por Oberman et al., para pacientes portadores de doença coronariana estável, anos antes dos estudos ancilares que validaram a importância da angiografia coronariana em SCA e que foi apoiado por estudos subsequentes de avaliação de fluxo vascular (44). A classificação é simples, consiste em quantificar as lesões em < 50% (há improvável associação com repercussão hemodinâmica e clínica, baseado apenas na gravidade da obstrução), > 50% e < 70% (significância hemodinâmica e clínica possível, com estudo de fluxo coronariano demonstrando maior possibilidade de associação com sintomas e isquemia em lesões com diâmetros mais próximos a 70% (45)), > 70% e < 100% (neste intervalo de obstrução, quase todas as lesões apresentam algum grau de comprometimento de fluxo, havendo evidências de que o fluxo em

resposta hiperêmica cai geometricamente em obstruções de 65 a 85%, sendo este intervalo categorizado por fisiologistas como “cotovelo de resistência”, e lesões a partir de 85% apresentando redução de fluxo em repouso (46,47) e 100% de obstrução em diâmetro (possui repercussão clínica variável, dependendo da velocidade de instalação da lesão, pré-condicionamento isquêmico miocárdico e presença de circulação colateral).

Aparentemente o limiar de obstrução de 70% em diâmetro, através da angiografia coronariana, tem a maior evidência fisiológica para definir se uma lesão possui repercussão clínica no contexto de doença estável ou SCA (47,48).

3.3 Escores Angiográficos e sua importância na predição de Risco em DAC

Apesar da gravidade de obstrução coronariana ter uma relevância significativa para definição da lesão culpada e predizer o risco de obstrução total no contexto de SCA, há a necessidade de maiores informações, como a artéria acometida e nível de obstrução, para que se possa haver uma melhor estimativa da área de miocárdio em risco. Baseado nesta observação é que houve o surgimento de diversos escores angiográficos, com o intuito de que fossem desenvolvidas ferramentas mais sensíveis e confiáveis para predição de risco do que uma simples designação de significância obstrutiva. Inicialmente, definia-se o risco pelo acometimento por obstruções significativas em vasos subepicárdicos (49), no entanto a ausência de precisão desta abordagem tornou necessária uma melhor compreensão e ajuste para o acometimento de locais como o segmento proximal de artéria descendente anterior e tronco de coronária esquerda (50–52).

Diversos escores angiográficos surgiram na literatura, com graus variáveis de acurácia prognóstica e complexidade em sua mensuração, sendo os principais descritos a seguir:

O escore de doença proximal foi criado para avaliar o comprometimento de segmentos proximais dos três principais vasos coronarianos, associando a presença de obstrução com localização da lesão. Neste esquema, uma estenose da artéria descendente anterior em seu segmento proximal tem maior peso que na artéria circunflexa ou coronária direita. Este escore varia de 1 – 7 (10). Dados na literatura a respeito de sua utilidade prognóstica em indivíduos portadores de DAC, em especial aqueles acometidos por SCA, são escassos.

Em 1970, Friesinger et al. criaram um sistema de graduação angiográfica com o intuito de predizer desfechos, combinando gravidade de obstrução e extensão de acometimento ventricular (52,53). Consiste em uma soma simples de 0 a 15, sendo as três principais artérias coronárias quantificadas (segmentos proximal, médio e distal) de 0 a 5, de

acordo com o percentual de obstrução (0 – sem anormalidades angiográficas; 1 – irregularidades do diâmetro com obstrução < 29%; 2 – obstrução localizada com 30-68%; 3 – obstruções múltiplas ou difusas de 30-68% em diâmetro; 4 – obstrução luminal entre 69-100%, sem acometimento proximal e 5 – obstrução total de um segmento proximal). Apesar de não ter havido coorte de validação, o escore coronariano foi mais forte preditor de risco do que qualquer uma das variáveis clínicas avaliadas.

O escore de Gensini modificado atribui uma maior importância para obstruções mais significativas coronarianas, com diferentes pesos para diferentes segmentos coronarianos, além de considerar o padrão de dominância. Inicialmente, havia um fator de correção para a circulação colateral, no entanto, devido à complexidade, caiu em desuso. Este escore avalia 28 segmentos coronários, segundo o mapa do CASS (54,55) que são pontuados de acordo com a sua importância anatômica (variando de 0,5 a 5) multiplicada pela pontuação referente ao grau máximo de obstrução em diâmetro (0-25% = 2; 26%-50% = 4; 51%-75% = 8; 76%-90% = 16; 91%-99% = 32; 100% = 64 pontos). Portanto, para cada segmento, dois fatores são multiplicados, sendo a soma de seus produtos a resultante do escore (10). Sua utilização tornou-se útil em estudos científicos para quantificar o nível de comprometimento coronariano pela doença aterosclerótica através da angiografia, além de tornar-se um adequado modelo preditor de risco em aterosclerose, incluindo portadores de SCA (52,56–58).

O escore de risco Jeopardy, proposto por Califf et al. em 1985, avaliou o valor prognóstico incremental deste modelo angiográfico em comparação com o número de artérias comprometidas em portadores de DAC estável (11). Foram consideradas obstruções coronarianas com > 75% em diâmetro, considerando-se a localização das lesões de acordo com um sistema de 6 segmentos vasculares proposto previamente por Dash H. et al (59). Estabeleceu-se uma correlação com a sobrevivência de 1214 indivíduos tratados clinicamente, tomando-se por base a coorte da Duke University na década de 70 (60). O modelo preditor angiográfico aparentemente foi melhor do que a descrição de vasos acometidos, no entanto uma análise mais detalhada de desfechos seria necessária, além dos autores sugerirem a necessidade de acrescentar outras variáveis para incremento da predição de risco, como função ventricular e capacidade funcional dos pacientes.

Mais recentemente, Sianos et al. desenvolveram um escore angiográfico numérico com o intuito de avaliar a complexidade da anatomia coronariana e prever a exequibilidade do procedimento de revascularização percutâneo (12). O escore criado alia características anatômicas descritas previamente (61,62) ao grau de obstrução (<50% - 0, 50-99% - 2 e 100%

- 5), com fatores de multiplicação, e um escore de características adversas (tempo de evolução da oclusão total, quando presente, lesões de bifurcação, trifurcação, lesões aorto-ostiais, tortuosidades significativas, comprimento da lesão > 20 mm, calcificação significativa, presença de trombo e doença difusa) com adição de pontos, para cada uma delas. Este escore foi validado em um grande ensaio clínico randomizado, comparando-se as duas modalidades de revascularização em pacientes multiarteriais (13) e, posteriormente foi extensamente testado em múltiplos cenários de predição de risco em doença coronariana, incluindo indivíduos portadores de SCA (14–16,19).

No ensaio clínico original, *The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial*, que comparou indivíduos com DAC estável e doença multiarterial submetidos a cirurgia de revascularização e intervenção percutânea com stent eluidor de paclitaxel e que validou o escore como ferramenta preditora de risco (13), após seguimento de um ano, a ocorrência de eventos foi similar entre os pacientes tratados com intervenção percutânea em relação à cirurgia entre os pacientes portadores de escore SYNTAX baixo (considerado entre 0 e 22) e intermediário (escore SYNTAX entre 23 e 32), em comparação à menor taxa de eventos para os indivíduos com doença mais complexa tratados por cirurgia (escore SYNTAX > 33). No entanto, após seguimento de 5 anos, apenas os portadores de escore SYNTAX baixo, apresentaram taxa de eventos semelhantes para as duas modalidades de revascularização (63).

Além do cenário de doença estável, desde a sua criação há pouco mais de uma década, o escore SYNTAX tornou-se o principal modelo anatômico preditor de risco em doença arterial coronariana, havendo suas variações, como SYNTAX residual (64,65), SYNTAX cirúrgico (66,67), SYNTAX funcional (68) e, mais recentemente, o escore SYNTAX II (69), descrito detalhadamente a seguir.

3.4 Importância em se associar preditores clínicos à Angiografia Coronariana

Desde o surgimento dos modelos angiográficos iniciais (10,11,55), a incorporação de dados clínicos à informação anatômica possui o intuito de incrementar a acurácia preditora, discriminando mais adequadamente os pacientes com maior risco. Dados como presença de disfunção do ventrículo esquerdo e sintomas anginosos auxiliam o médico na distinção dos indivíduos com maior risco e eventual necessidade de terapias mais invasivas, como a cirurgia de revascularização do miocárdio (70,71).

Modelos preditores de risco incorporando variáveis clínicas e angiográficas tem demonstrado maior acurácia preditora em relação a modelos isolados, nos diversos cenários de doença arterial coronariana (19,20,72). Além disso, a incorporação de características clínicas, capazes de discriminar a resistência do indivíduo à gravidade do insulto, são necessárias para uma abordagem mais personalizada na indicação do melhor procedimento de revascularização (14).

Exemplo atual foi a incorporação do modelo preditor ACEF, desenvolvido por Ranucci et al., que consiste em três variáveis (idade, creatinina sérica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo), com acurácia preditora semelhante ao complexo EuroSCORE para prever mortalidade em cirurgia cardíaca (73–75), ao escore SYNTAX, criando e validando os modelos SYNTAX clínico e SYNTAX clínico logístico (19,72,76–78). Estes foram a base para o desenvolvimento do escore SYNTAX II, que assimilou as variáveis previamente testadas com outras variáveis preditoras independentes em análise multivariada da população do SYNTAX, que foram a presença de doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, lesão de tronco de coronária esquerda e sexo feminino (69). Apesar deste modelo apresentar uma acurácia preditora e capacidade discriminatória superiores ao escore anatômico original, ainda não foi adequadamente testado no cenário de SCA.

3.5 O escore clínico GRACE, sua utilidade e potenciais limitações

O escore clínico de risco GRACE, derivado e validado em amplo registro populacional com todo o espectro de SCA (21), provou ser o modelo preditor de risco clínico com melhor acurácia preditora e calibração em relação a outros escores com finalidade semelhante (22). Para predição de morte hospitalar e para eventos combinados, recorrentes, este modelo possui valor preditor reconhecido, no entanto, não está claro se o valor prognóstico deste escore clínico varia a depender do desfecho avaliado. Eventos isquêmicos recorrentes não fatais representam o fenômeno de instabilidade de placa aterosclerótica, enquanto morte após um evento isquêmico decorre da gravidade do insulto e da resistência do organismo. A diferente natureza fisiopatológica destes tipos de eventos pode fazer com que dados clínicos e anatômicos tenham diferentes capacidades prognósticas a depender do tipo de desfecho. Caso isto seja verdade, a generalização do valor prognóstico quanto a “desfechos cardiovasculares” ficaria comprometida, fazendo-se necessária uma individualização da predição de cada modelo para o tipo de desfecho.

Além disso, a despeito de sua adequada capacidade preditora, não há registros na literatura se devemos manter sua informação prognóstica, mesmo após o conhecimento da anatomia coronariana.

A adequação das diversas variáveis clínicas constituintes deste escore, pode ter utilidade incremental na predição de desfechos adversos, ao assimilarmos os diferentes escores anatômicos já descritos previamente, em um modelo único, clínico-anatômico.

3.6 Ocorrência de SCA em indivíduos sem doença coronariana obstrutiva, suas causas e evolução clínica

O infarto agudo do miocárdio com coronárias sem obstruções significativas (MINOCA - *Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*) é definido pela presença dos critérios tradicionais de infarto e ausência de doença obstrutiva à angiografia coronariana, tendo uma prevalência relatada em torno de 8% dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) (27,79–81).

Há uma miríade de causas não ateroscleróticas associadas a injúria miocárdica, tais como espasmo, tromboembolismo, dissecação coronariana, disfunção microvascular, miocardite, cardiomiopatia por estresse ou dano miocárdico secundário ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio (81–85). Estas possibilidades etiológicas promovem a inferência de que, na ausência de doença coronária obstrutiva, o mecanismo do infarto não seja aterotrombótico. Por outro lado, probabilisticamente, a maior parcela dos infartos decorre de instabilização de placas ateroscleróticas não obstrutivas e, desta forma, a hipótese de que mecanismos não ateroscleróticos predominam como causa de MINOCA necessitaria ser mais bem explorada.

O quadro clínico de MINOCA é similar ao do infarto agudo do miocárdio (IAM) obstrutivo (86), não sendo possível distinguir um indivíduo com MINOCA daqueles com doença arterial coronariana apenas com base em suas características clínicas (81,86,87). Quanto aos fatores epidemiológicos, há dados na literatura de uma maior frequência desta entidade ocorrer em indivíduos mais jovens e mulheres (81,86,88), apesar destes achados não implicarem em um processo fisiopatológico diverso ao que ocorre mais comumente. A prevalência de fatores de risco cardiovascular, tais como tabagismo, diabetes, hipertensão e história familiar para aterosclerose, varia entre os diversos estudos sobre o tema, não sendo possível concluir a respeito da presença de um gradiente de fatores de risco entre indivíduos com MINOCA e IAM obstrutivo (28,86,89,90). Quanto aos métodos diagnósticos, alterações

eletrocardiográficas e níveis séricos de biomarcadores são parecidos em ambos (91,92). Dessa forma, o diagnóstico de MINOCA não pode ser feito sem a avaliação da anatomia coronária(81).

Devido à maior possibilidade de mecanismos etiopatogênicos, pouco se sabe a respeito da prevalência e evolução prognóstica destes pacientes, em especial naquelas vítimas de insulto primário. O prognóstico habitualmente é considerado benigno, devido à ausência de DAC obstrutiva (81), contudo dados contemporâneos corroboram para inferências diversas a esta (93), sendo, portanto, necessários mais estudos de prognóstico em pacientes portadores de MINOCA. Além disso, modelos preditores utilizados na prática clínica não são validados nesta população, em especial os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta parcela populacional de portadores de SCA.

Sendo assim, a presente Tese também possui como objetivo testar a hipótese de que MINOCA representa uma entidade nosológica diversa do infarto tradicional, o que seria sugerido por evidente gradiente de fatores de risco para aterosclerose entre as duas entidades e identificação de fortes discriminantes independentes. Para tal, foram comparadas características clínicas entre as duas entidades, na tentativa de avaliar se há um claro predomínio de variáveis relacionadas a aterosclerose nos pacientes de infarto tradicional, em relação ao observado em MINOCA. Além disso, há o objetivo de descrever o prognóstico desta população de portadores de MINOCA, testando a hipótese de que este prognóstico seja substancialmente melhor do que o de portadores de infarto obstrutivo, explorando também a acurácia de modelos prognósticos clínico e angiográficos neste cenário.

3.7 Cognição e tomada de decisão: o que passa pela mente do médico ao se optar por intervenção invasiva em síndrome coronariana aguda?

A evolução do conhecimento médico é assimétrica. Há uma infinidade de informações geradas por ensaios clínicos randomizados de toda sorte, feitos para prevenção de erros sistemáticos na busca pela melhor evidência, todavia desconhecemos o real efeito nesta mesma busca causado por vieses cognitivos. Metacognição, o ato de pensar sobre nosso pensamento, é algo infrequente em todas as esferas do conhecimento, não apenas no meio médico. Manter plena atenção sobre o ato de pensar é o melhor caminho para minimizarmos a ocorrência de erros em nossa tomada de decisão, ativando nossa capacidade intrínseca de suplantar nosso modo intuitivo (94).

De acordo com Herbert Simon (95), pai da economia comportamental, a intuição nada mais é que o reconhecimento de situações semelhantes às previamente expostas que se evidenciam diante do especialista que, diante de uma situação não analítica, recorda sem esforço. A forma como nossa mente lida com o processo de decisão é objeto de diversos estudos há mais de quarenta anos, havendo atualmente uma compreensão detalhada de como isto ocorre. Uma forma dual de processos de compreensão, apelidados de sistema 1 e sistema 2 de pensamentos (96,97), foi reavivada por Daniel Kahneman em sua obra "*Thinking Fast and Slow*", facilitando a análise e entendimento do tema. O Sistema 1 opera de forma rápida e automática, sem esforço e nenhuma percepção voluntária. Contrariamente, o Sistema 2 é laborioso, compreende esforço mental e, por vezes, cálculos complexos, associados a processo de escolha, experiência subjetiva e foco (98). Vivenciamos continuamente um embate entre estas duas formas de pensar e, para tomada de decisão médica ter a percepção de que o Sistema 2 deva sobrepujar o Sistema 1 é o primeiro passo para minimização de erros.

Heurísticas são "atalhos mentais" para responder a uma determinada situação (33,99) e viés, grosso modo, seria uma tendência de o indivíduo responder a esta situação de maneira particular, como uma disposição cognitiva específica (100). Portanto, heurísticas e vieses não podem ser considerados como indesejados ou falhas no ato de pensar. Apenas uma interação entre heurística e viés como parte do ato de decidir, resultando em um desfecho indesejado, é que seria considerado um erro cognitivo, virtualmente prevenível em quase todas as situações médicas. Além disso, tomadas de decisão são dependentes de incerteza e compreensão probabilística, sendo que muitos fatores contribuem para a formação de um espectro decisório, como história de apresentação da doença, antecedentes, interpretação de resultados de exames, diagnóstico e outros tratamentos prévios, alocação de recursos de unidades de tratamento, custos de atendimento, percepções de prioridade, dentre outros (100). Mais de cem vieses cognitivos que afetam o processo de decisão médica já foram descritos e especialidades que lidam com medicina de urgência, como a Cardiologia, estão mais susceptíveis a erros de julgamento (94).

Dos diversos vieses cognitivos, alguns destacam-se pela importância e frequência: heurística de disponibilidade, viés de confirmação e ancoragem, que são descritos resumidamente a seguir.

Heurística de disponibilidade é a tendência de as coisas serem julgadas com mais frequência se estiverem mais disponíveis, ou seja, se vierem prontamente à mente (101). Coisas mais vivenciadas previamente serão prontamente lembradas. A heurística é orientada pela suposição de que a evidência mais disponível seja a mais relevante. Por exemplo, vemos

com maior frequência outras causas de obstruções não ateroscleróticas em pacientes com infarto do miocárdio sem obstruções significativas, contudo, de maneira probabilística, deveria a aterosclerose ser considerada menos relevante fisiopatologicamente nestes indivíduos? Disponibilidade leva a estimativas desproporcionais de frequência de uma determinada condição clínica, distorcendo as estimativas de taxa básica (prevalência). Isto leva a uma falsa premissa bayesiana, com super ou subestimativas de processos patológicos ou desfechos específicos (31).

O viés de confirmação leva à preservação de hipóteses e inferências fracas, em princípio. Este é um viés muito influente e pode confundir seriamente a resolução de problemas e a tomada de decisão clínica. Se a hipótese é desenvolvida com base em dados relativamente fracos ou ambíguos, ela pode mais tarde interferir com dados mais significativos ou prevalentes, fazendo com que sejam descartados ou ignorados. A confirmação apoia-se na tendência de nossa mente em buscar confirmações para nossa hipótese, todavia o raciocínio científico deve ser contrário, prevalecendo o paradigma da hipótese nula. Por exemplo, sabe-se que o escore GRACE é um bom marcador de risco para portadores de SCA, discriminando aqueles que terão ou não desfechos adversos (21). No entanto, é prática corrente utilizar este escore de maneira dicotômica para confirmar a indicação de estratificação por cateterismo para indivíduos com escore elevado e contraindicando o procedimento para aqueles com baixo valor do escore. A utilização do GRACE para esta finalidade estaria respaldada em evidência ou seria apenas uma forma de confirmar e averiguar uma inferência que indivíduos com GRACE elevado possuem anatomia mais grave?

Por fim, a ancoragem é a tendência de nos fixarmos em características específicas de uma situação clínica, que pode influenciar de maneira desproporcional no raciocínio diagnóstico ou prognóstico (31,100). Ancorarmos em um valor numérico de fração de ejeção, de número de vasos acometidos ou percentual de obstrução de uma coronária para definição de condutas. Apesar de útil, demonstrando uma coerência associativa (102), há o risco de os indivíduos serem precocemente ou incorretamente rotulados, durante a evolução clínica, fazendo com que dados subsequentes sejam ofuscados ou desconsiderados.

Diante do que foi exposto, se utilizamos a intuição no processo de tomada de decisão médica de maneira habitual ou se lançamos mão de métodos cognitivos mais trabalhosos ou modelos matemáticos de predição, seriam questionamentos para uma outra Tese de Doutorado. No entanto, diante de situações específicas que envolvem tomada de decisão em SCA, como optar por revascularização em indivíduos multiarteriais, priorizando a cirurgia

cardíaca, ou em situações de angioplastia, quando devemos optar por um ou outro tipo stent, faz-se necessária uma maior compreensão de como os cardiologistas utilizariam este conhecimento experiencial em sua prática.

Em SCA, diante do risco clínico e angiográfico ao qual habitualmente o paciente se encontra, a definição por um tratamento adjuvante de revascularização torna-se mais simples de ser feita e potencialmente benéfico. Esta coorte, acompanhou os pacientes com SCA durante a internação hospitalar de um centro de referência em cardiologia e avaliou, de maneira multivariada, fatores que estivessem independentemente associados com a opção pelo tratamento de revascularização cirúrgica dos pacientes mais graves anatômica e clinicamente. Além disso, em uma amostra inicial de pacientes, foi avaliado o julgamento subjetivo de um avaliador, especialista em cardiologia intervencionista, pela opção por um tipo específico de órtese, o stent eluidor de fármaco, levando-se em consideração características angiográficas da lesão e alguns dados clínicos, comparando-se com um modelo matemático previamente validado na literatura. A avaliação destas hipóteses (testar o julgamento subjetivo de um médico na escolha por um stent ou testar os fatores independentes associados à opção cirúrgica de tratamento da SCA) surge de uma necessidade em compreender se paradigmas de decisão no contexto do tratamento de SCA perpassam por um processo mais intuitivo ou mais refinado de pensamento.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional, analítico, com coleta de dados prospectiva, de caráter longitudinal para as abordagens prognósticas e caráter transversal para as abordagens diagnósticas e etiológicas, realizado em hospital terciário privado, na cidade de Salvador, com uma fase hospitalar e de seguimento tardio (30 dias, 180 dias e 1 ano).

4.2 Seleção da Amostra

- **População-alvo:** indivíduos internados por SCA de etiologia primária (ausência de condições secundárias que aumentem o consumo miocárdico ou promovam redução de perfusão sistêmica).
- **População-acessível:** indivíduos consecutivamente internados em unidade especializada em cardiologia de um hospital terciário na cidade de Salvador-BA, cuja razão primária da admissão seja SCA e tenham sido submetidos a procedimento de cineangiocoronariografia, no período de julho de 2007 a novembro de 2017.
- **Crítérios de inclusão:** Pacientes com idade ≥ 18 anos, internados em Unidade Cardiovascular Intensiva devido a desconforto torácico no cenário não hospitalar, iniciado até 48 horas da admissão (fase aguda). Esta apresentação precisará ser associada a pelo menos um de dois critérios objetivos (79,103,104):
 - Eletrocardiograma isquêmico (desvio mutável do segmento ST ≥ 1 mv ou inversão de onda T ≥ 1 mv, sem bloqueio do ramo esquerdo);
 - Troponina acima do percentil 99 (ascensão - queda ou queda);
 - Antecedente de coronariografia evidenciando placa aterosclerótica $\geq 50\%$.

Realização de procedimento de cineangiocoronariografia durante a internação, como parte da conduta de estratificação de risco cardiovascular no cenário das SCA.

- **Crítérios de Exclusão:** Pacientes que se recusaram a participar do estudo. Não realização do procedimento de cineangiocoronariografia de forma completa ou indisponibilidade do

material para análise. Pacientes com antecedente de cirurgia de revascularização prévia devido a mudança anatômica provocada por este procedimento, impossibilitando a análise angiográfica primária. Para determinadas análises de predição de risco, foram excluídos os pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea prévia.

A realização da angiografia invasiva não foi determinada pelo protocolo da pesquisa e ocorreu apenas com a indicação da equipe assistencial, não sendo influenciada pelos pesquisadores.

Esta Tese corresponde à linha de pesquisa angiográfica do Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA), cujo protocolo está em concordância com a Declaração de Helsinki (105), foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição local (Hospital São Rafael – Rede D’Or São Luiz, Salvador - BA) em 2011 e renovado em 2020, sob o número de aprovação 3.994.711 de 28 de abril de 2020, além de registro no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0778991926507817) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.3 Coleta de Dados Clínicos

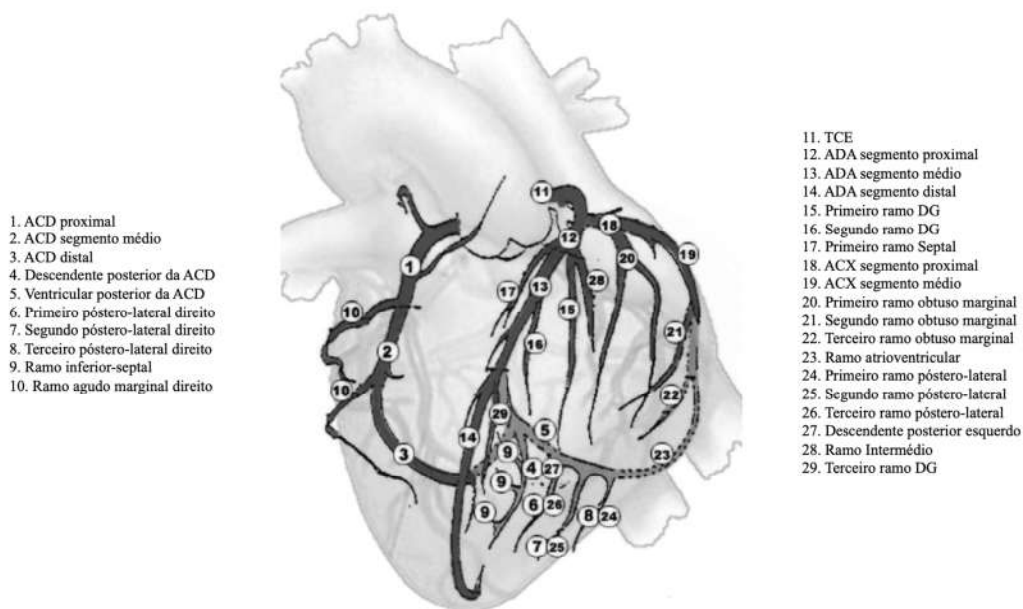
Após a seleção do paciente, foi realizada a anamnese completa de acordo com ficha clínica previamente estruturada para inclusão de casos no Registro de Síndromes Coronarianas (RESCA), do qual esta Tese é derivada e constituinte da linha de pesquisa Angiográfica.

4.4 Análise Angiográfica

A análise angiográfica foi feita por um único examinador, cardiologista intervencionista experiente, cego para o quadro clínico e para os desfechos, que quantificou a extensão da doença coronariana utilizando os Escores de Gensini, Friesinger, SYNTAX, Duke Jeopardy e Escore de Doença Proximal, descritos objetivamente abaixo, além da simples descrição de números de territórios arteriais comprometidos com uma obstrução coronariana $\geq 70\%$ em diâmetro. Além da quantificação dos escores, utilizou-se o mapa do CASS (Figura 1) (54,55), que consiste em 29 segmentos coronarianos, sendo quantificado o grau de obstrução percentual em diâmetro de todas as lesões presentes nestes segmentos. Os pacientes que não apresentavam obstrução significativa em nenhum segmento coronariano,

definido por percentual de obstrução em diâmetro $\leq 50\%$, foram categorizados como portadores de NOCA (*Non Obstructive Coronary Arteries*) (81) e incluídos em análises específicas.

Figura 1 - Diagrama anatômico coronariano do CASS (Coronary Artery Surgery Study) modificado. ACD – artéria coronária direita; TCE – tronco de coronária esquerda; ADA – artéria descendente anterior; DG – diagonal; ACX – artéria circunflexa.



Fonte: Agewall, et al. (2017)(81)

Escore de Gensini

Este escore avalia 28 segmentos coronários, segundo o mapa do CASS, que são pontuados de acordo com a sua importância anatômica (variando de 0,5 a 5) multiplicada pela pontuação referente ao grau máximo de obstrução em diâmetro (0-25% = 2; 26%-50% = 4; 51%-75% = 8; 76%-90% = 16; 91%-99% = 32; 100% = 64 pontos) (56). A pontuação de todos os segmentos coronarianos é somada, resultando no escore final.

Escore de Friesinger

Escore que consiste em uma soma simples de 0 a 15, sendo as três principais artérias coronárias quantificadas de 0 a 5 (0 – sem anormalidades angiográficas; 1 – irregularidades

do diâmetro com obstrução < 29%; 2 – obstrução localizada com 30-68%; 3 – obstruções múltiplas ou difusas de 30-68% em diâmetro; 4 – obstrução luminal entre 69-100%, sem acometimento proximal e 5 – obstrução total de um segmento proximal) (53).

Escore SYNTAX

Escore que avalia cada obstrução da árvore coronariana com percentual de obstrução \geq 50% em vasos com diâmetro \geq 1,5 mm seguindo tutorial previamente descrito em estudo prévio (12), levando em consideração diversos parâmetros angiográficos, como a localização da lesão e número de vasos acometidos, presença de lesão de bifurcação, em óstio de coronárias, oclusão total do vaso, tempo de oclusão e presença de circulação colateral, extensão da lesão, presença de trombos, tortuosidade importante, calcificação excessiva e doença difusa. Utiliza-se um algoritmo computacional em site específico (www.syntaxscore.com), onde se obtém um somatório de pontos ao término do preenchimento de todas as lesões e suas características.

Escore Duke Jeopardy

Escore angiográfico validado por Callif e colaboradores (11), cujo valor prognóstico incremental foi diretamente testado contra a descrição do número de artérias acometidas, consistindo em avaliar estenoses em vasos subepicárdicos com mais de 75% de obstrução em diâmetro, utilizando um sistema de graduação de seis segmentos coronarianos previamente descrito (59) para estimar a massa de miocárdio ventricular em risco. Estabelecido um valor de dois pontos para cada segmento, podendo o total variar de 0 a 12 pontos.

Escore de Doença Proximal

Este escore varia de 1 – 7 (10). Redução do diâmetro do vaso \geq 70%, sendo graduados como: 1 – nenhum segmento proximal comprometido; 2 – comprometimento de um segmento proximal da artéria coronária direita ou artéria circunflexa; 3 – comprometimento de segmento proximal da artéria descendente anterior; 4 – comprometimento de segmento proximal de ambas as artérias coronária direita e artéria circunflexa; 5 – comprometimento proximal de artéria descendente anterior e umas das artérias coronária direita ou circunflexa; 6 – comprometimento de qualquer segmento do tronco da coronária esquerda; 7 –

comprometimento proximal dos três segmentos proximais, com ou sem envolvimento de tronco de coronária esquerda.

Anatomia Crítica

Definiu-se como anatomia crítica o comprometimento significativo, com lesões $\geq 70\%$ de obstrução em diâmetro, em qualquer nível do tronco da coronária esquerda, em segmentos proximais da artéria descendente anterior e de pelo menos outro vaso principal (artéria circunflexa e artéria coronária direita) ou qualquer obstrução crítica (definida por obstrução $\geq 95\%$ de obstrução em diâmetro) em segmentos proximais de artéria descendente anterior, circunflexa e em qualquer nível da artéria coronária direita.

Definição de MINOCA

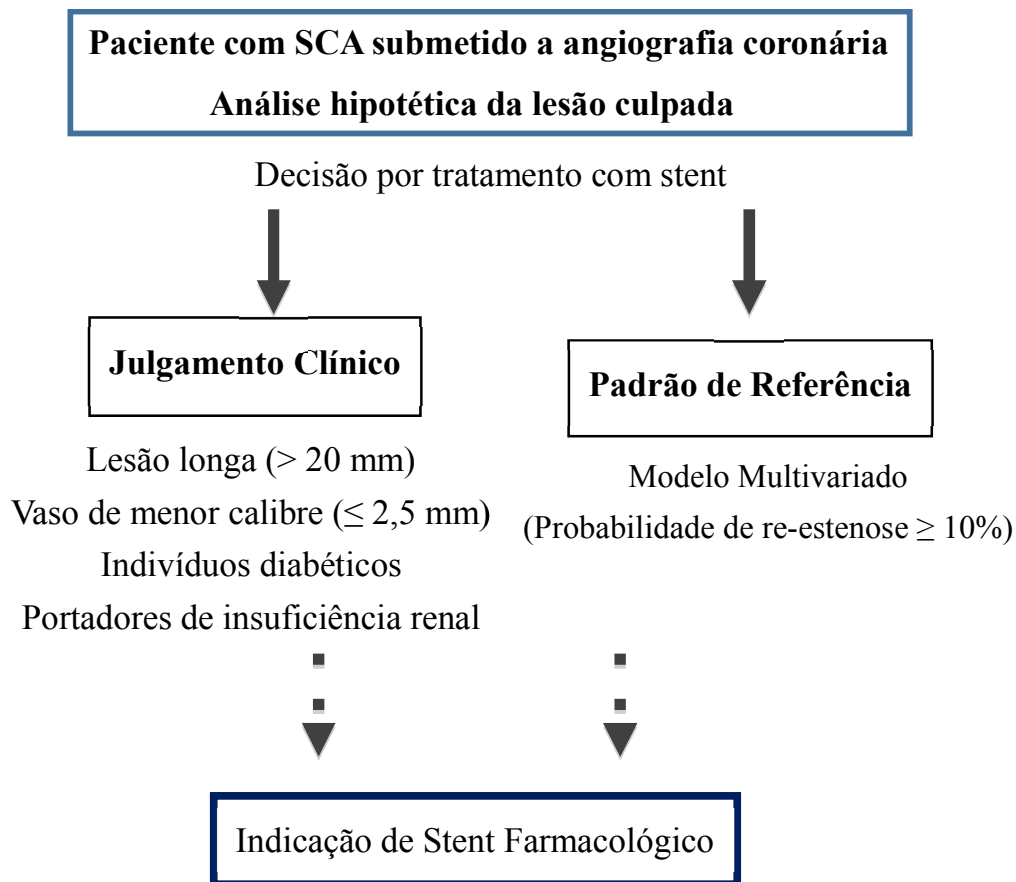
Foram considerados portadores de MINOCA aqueles pacientes com alteração de troponina compatível com os critérios de IAM tipo 1 (79,80), sem qualquer lesão obstrutiva igual ou superior a 50% de obstrução luminal em diâmetro (106), após análise feita por um único cardiologista intervencionista, cego para os desfechos e diagnóstico inicial da SCA.

O Julgamento Clínico e Modelo Matemático

Para o teste de hipótese da comparação entre o julgamento clínico e o modelo matemático para a escolha do stent farmacológico, foi analisada uma primeira parcela desta coorte.

Pacientes com angiografias coronarianas que possuíam lesões passíveis de tratamento percutâneo tiveram estas lesões avaliadas por um único cardiologista intervencionista, cego para o resultado do modelo preditor, que, de acordo com critérios habitualmente aplicados na prática diária, como presença de vaso fino ($\leq 2,5$ mm), lesão longa (> 20 mm), localização da lesão, oclusão crônica, lesão de bifurcação, *etc*, além do acesso aos dados clínicos da presença ou não de *Diabetes mellitus* e disfunção renal, julgava se a lesão avaliada deveria ser tratada ou não com SEF (Figura 2).

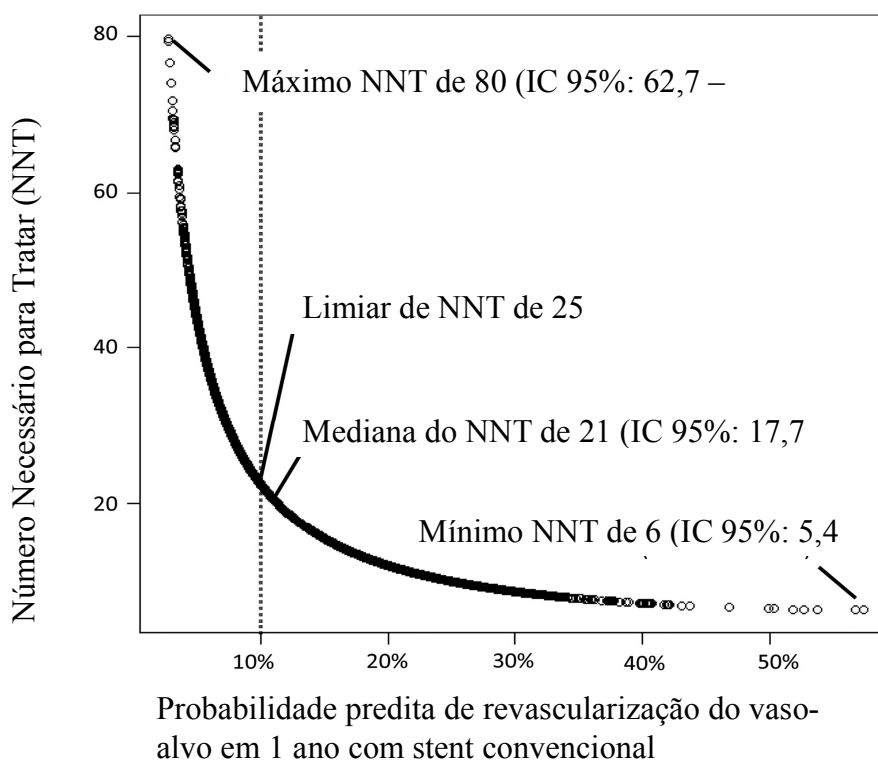
Figura 2 - Fluxograma de análise do nível de concordância do julgamento clínico por opção pelo stent farmacológico versus o modelo matemático de referência (37).



As mesmas lesões eram então avaliadas por outro cardiologista pesquisador tomando por base um modelo matemático de predição de reestenose, o MASS-DAC, desenvolvido e validado em uma coorte de 27107 intervenções coronárias percutâneas (ICP) em pacientes portadores de DAC estável e SCA, cujas variáveis clínicas e angiográficas são: idade em anos, história prévia de diabetes, hipertensão arterial sistêmica e doença arterial periférica, antecedente de ICP, classe funcional de angina pela Canadian Cardiovascular Society, indicação do procedimento (sintomas atípicos, angina estável ou SCA), caráter do procedimento (emergência, urgência ou eletivo), presença de ≥ 2 vasos com estenose $\geq 70\%$ em diâmetro, número de lesões tratadas (variável contínua), uso de SEF, diâmetro do stent $\geq 3,0$ mm e comprimento do dispositivo ≥ 30 mm. O resultado final é expresso em valor percentual, correspondendo à probabilidade de revascularização do vaso-alvo em um ano(37).

Nesta mesma Coorte estabeleceu-se uma relação entre a probabilidade de reestenose em um ano ao se utilizar o stent convencional com o número necessário para tratar para prevenção de uma revascularização do vaso-alvo, que variou de 6 (95% IC = 62,7 – 116,3) a 80 (95% IC = 5,4 – 7,6), a depender das características de risco do paciente. Baseado em dados prévios de custo-efetividade para utilização do SEF, considerou-se um NNT ≤ 25 como sendo o ponto de corte de maior relevância clínica para utilização deste dispositivo, o que fez uma probabilidade de revascularização do vaso-alvo em um ano $\geq 10\%$ (Figura 3). Portanto, para nossa análise, consideramos um percentual de risco igual ou superior a este para a indicação hipotética do SEF.

Figura 3 - Relação entre probabilidade prevista de revascularização do vaso-alvo (RVA) em 1 ano com a utilização de stent convencional e número necessário para tratar (NNT) para prevenir a ocorrência de uma única RVA. A linha pontilhada demonstra o limite de risco previsto de RVA correspondente a um NNT de 25.



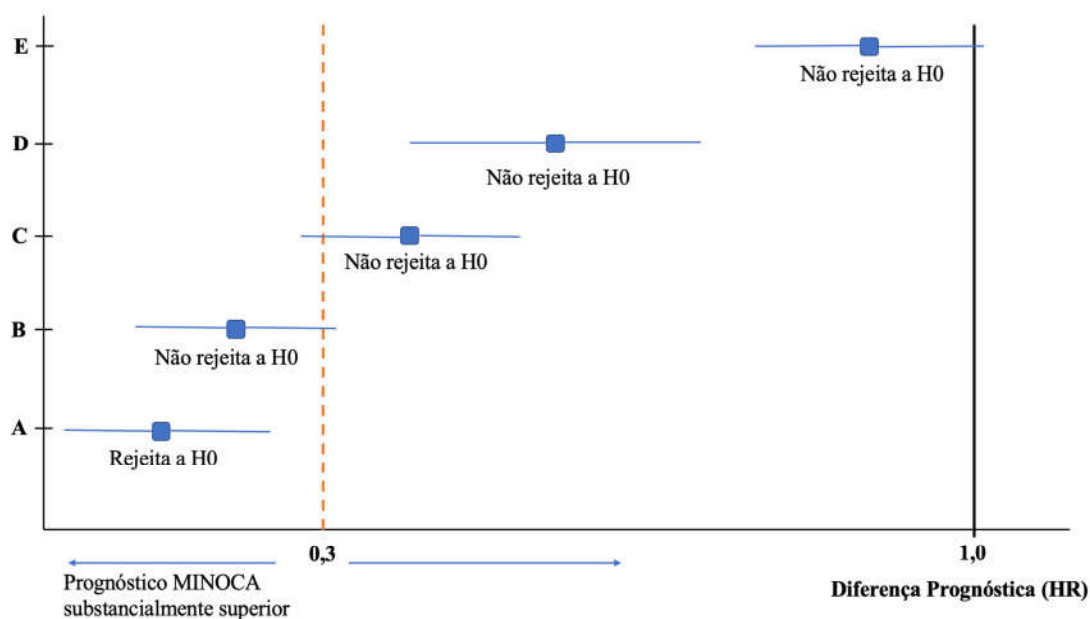
Fonte: Figura adaptada da referência 37 (Yeh RW., et al. Circulation. 2011;124(14):1557–64).

Hipóteses Estatísticas

Hipótese Nula e Hipótese Alternativa foram definidas a priori de acordo com cada objetivo específico do Estudo. Sendo que, em análise multivariada de regressão logística, o odds ratio de um dado parâmetro clínico ou angiográfico relativo à ocorrência do desfecho primário é igual a 1 para a hipótese nula e diferente de 1 para a hipótese alternativa.

Para o teste de hipótese do prognóstico em pacientes MINOCA em comparação aos portadores de IAM obstrutivo, utilizou-se a regressão de Cox e estimativas de Hazard Ratio (HR). A priori, definiu-se o limite superior do intervalo de confiança do HR de 0,3 para a ocorrência de desfechos nos pacientes MINOCA, visto que foi considerada uma redução relativa do hazard de 70% algo significativo para aceitarmos a hipótese alternativa de ser uma entidade clínica consideravelmente mais benigna do que o infarto tradicional (Figura 4).

Figura 4 - Possíveis desfechos, a julgar por resultados hipotéticos de Hazard Ratio, tomando-se o limite pré-definido de benefício prognóstico em pacientes MINOCA comparados a pacientes com infarto tradicional.



4.5 Operacionalização de Variáveis

Variáveis Dependentes (Desfechos):

As variáveis de desfecho foram definidas de acordo com os objetivos primários, seguindo uma linha de raciocínio prognóstico ou etiológico. Caso o objetivo específico tenha sido prognóstico, o desfecho primário foi definido pela ocorrência de óbito cardiovascular durante a internação. Para a avaliação prognóstica de MINOCA em relação ao IAM tradicional, definiu-se o desfecho primário como o combinado de óbito cardiovascular e eventos cardiovasculares recorrentes (IAM não fatal e internação por angina) durante o seguimento tardio. Do ponto de vista etiológico, a variável de desfecho foi considerada, a depender do objetivo em questão, como a presença de NOCA, anatomia crítica ou a ocorrência de doença obstrutiva significativa, a julgar pelo maior tercil dos escores anatômicos avaliados. Para a avaliação dos determinantes de intervenção cirúrgica, a variável de desfecho foi a realização de procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio durante a internação.

Variáveis Preditores Clínicas:

A principal variável preditora, o escore GRACE, consiste de oito variáveis: cinco destas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de Killip; três são computadas de forma dicotômica (infradesnivelamento do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica, parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372 (21). Para esta Tese, especificamente para análise de acurácia diagnóstica, houve a dicotomização de risco pelo escore GRACE, sendo o valor < 109 considerado de baixo risco e o valor ≥ 109 considerado como risco intermediário a elevado.

Para o cálculo deste escore, foram utilizados dados clínicos da apresentação do paciente no setor de emergência, registros eletrocardiográficos realizados nas primeiras seis horas de atendimento, dosagens de troponina T referentes às primeiras 12 horas de atendimento e o valor da primeira creatinina plasmática. Elevação de marcador de necrose miocárdica como componente dos escores foi definida como troponina T $\geq 0,01$ ug/L ou troponina I $\geq 0,034$ μ g/L, ou seja, acima do percentil 99 (103,104). A classificação de Killip (107,108) foi também aplicada aos pacientes a fim de que o escore GRACE fosse calculado.

Foram utilizados os critérios previamente definidos nos respectivos trabalhos de validação do escore.

Outras variáveis clínicas foram coletadas, especialmente fatores de risco já validados na literatura, comorbidades e dados laboratoriais, e foram consideradas como preditoras para responder a quesitos específicos, especialmente na elaboração do modelo etiológico para predição de gravidade anatômica, análise de regressão logística para ocorrência de MINOCA e realização de procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio.

Variáveis com dados faltantes compuseram apenas uma pequena parcela do total de dados, não sendo considerado tratamento estatístico para estes casos, sendo os modelos preditores construídos apenas com os dados completos.

Variáveis Preditoras Angiográficas:

Número de territórios vasculares comprometidos, número de segmentos proximais comprometidos, escore de doença proximal, escore Duke Jeopardy, escore de Friesinger, escore de Gensini modificado e escore SYNTAX.

Análise de Dados

Análise Estatística

As variáveis numéricas testadas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil de acordo com normalidade, sendo comparadas entre pacientes com ou sem desfecho pelo teste t de Student ou Mann-Whitney. As comparações entre as variáveis dicotômicas foram realizadas utilizando-se o teste do qui-quadrado.

Constituíram os modelos iniciais de regressão logística aquelas variáveis que se associaram ao desfecho com uma significância estatística representada pelo valor de $P < 0.10$, sendo o modelo final representado apenas pelas covariáveis independentemente associadas ao desfecho ($P \leq 0,05$).

O valor incremental entre os valores de estatísticas-C gerados a partir de novos modelos de regressão logística foram comparados com aqueles valores de modelos prognósticos já validados.

As áreas abaixo da curva ROC foram comparadas pelo teste de DeLong. Para avaliar a calibração dos modelos de regressão logística gerados, foi realizado o teste de Hosmer-Lemeshow.

Utilizado o modelo de regressão proporcional de Cox para análise de sobrevida. Toda a análise estatística foi realizada pelo autor utilizando-se os softwares SPSS (Versão 25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), WinPepi (Copyright J.H. Abramson, August 23, 2016; versão 11.65) e MedCalc (versão 12.3.0.0, Mariakerke, Belgium).

Considerações sobre cálculo do Tamanho Amostral

A amostra foi dimensionada para oferecer poder estatístico para todas as análises predefinidas. Para a confecção de novos modelos probabilísticos, utilizando-se regressão logística, foi estabelecida uma relação de 10 covariáveis para cada desfecho (109).

Para comparação entre valores de estatísticas-C, estabeleceu-se um coeficiente de correlação entre os valores dos dois modelos de 0,95, para obter um poder estatístico de 80% (alfa unicaudal de 0,05) na detecção de 0,05 de superioridade entre um valor de estatística-C do modelo a ser testado e o modelo inicial.

Para a análise de correlação entre o escore clínico GRACE e gravidade anatômica, um coeficiente de correlação mínimo de 0.25 e alfa de 0.05, seria necessário um amostral aproximado de 100 pacientes para proporcionar um poder estatístico de 80% na rejeição da hipótese nula.

Para análise de concordância entre o julgamento clínico e o modelo probabilístico foi utilizado o teste *Kappa*, sendo a amostra dimensionada para que houvesse uma concordância de 50%, com um poder estatístico de 80% e um alfa unicaudal de 5% para detecção de superioridade entre as duas modalidades de predição de risco. Para isso, também seria necessária uma amostra de 100 pacientes.

Considerações Éticas

Trata-se de estudo observacional, sem intervenção terapêutica relacionada à Pesquisa, sendo os procedimentos invasivos realizados de acordo com a indicação clínica dos médicos assistentes, independente da participação do paciente no Protocolo. Todos os indivíduos forneceram consentimento livre e esclarecido, sendo a Tese desenvolvida de acordo a resolução nº 466/12 do CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que aprova as

diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Além disso, esta Tese é constituinte da linha angiográfica do Projeto RESCA (Registro de Síndromes Coronarianas Agudas), cujo protocolo foi aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Hospitalar em julho de 2011 e renovado em 28 abril de 2020, número de aprovação 3.994.711, sendo o Registro inserido no sistema Plataforma Brasil, CAAE nº 0035.0.067.000-11 e registrado no CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0778991926507817).

5 RESULTADOS

Características Clínicas

Na presente Coorte, foram incluídos 733 pacientes, idade média de 63 ± 14 anos, 61% dos indivíduos do sexo masculino, 33% com antecedente de DAC, 34% de diabéticos e 19% com antecedente de intervenção coronariana percutânea, com um seguimento mediano de 554 dias (IIQ 270 – 868). As demais características clínicas estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Características Clínicas e ocorrência dos desfechos óbito cardiovascular e eventos recorrentes não fatais nos pacientes estudados.

Variáveis	N (%)
Tamanho da amostra	733
Idade (anos)	63 ± 14
Sexo Masculino	446 (61)
Hipertensão Arterial Sistêmica	546 (75)
Diabetes	252 (34)
Dislipidemia	444 (61)
Tabagismo atual	82 (11)
IMC (kg/m^2)	27 ± 7
História Familiar de DAC	245 (33)
DAC prévia	242 (33)
AVC prévio	57 (8)
Infarto prévio	151 (21)
Doença arterial periférica prévia	41 (6)
Apresentação da SCA	
IAMCSST	180 (24)
IAMSSST	364 (50)
Angina Instável	189 (26)

Tabela 1 - Características Clínicas e ocorrência dos desfechos óbito cardiovascular e eventos recorrentes não fatais nos pacientes estudados. (Continuação)

Variáveis	N (%)
Alterações isquêmicas ao ECG	342 (47)
Troponina positiva	422 (58)
Classificação de Killip > 1	102 (14)
Nível sérico de Pro-BNP	401 (115 – 1235)
Escore GRACE	119 ± 38
Anatomia coronariana crítica	302 (41)
Disfunção de VE moderada/grave	85 (12)
Creatinina sérica à admissão (mg/dL)	0,90 (0,80 – 1,10)
Clearance de Creatinina (ml/min)	88 (63 – 116)
Hemoglobina à admissão (g/dL)	13,8 ± 1,7
Glicemia à admissão (mg/dL)	120 (99 – 183)
LDL – colesterol (mg/dL)	105 ± 41
HDL – colesterol (mg/dL)	41 ± 12
Triglicérides (mg/dL)	155 (90 – 178)
Óbito Cardiovascular na Internação	31 (4)
Desfechos recorrentes não fatais (IAM e angina refratária)	81 (11)

IMC – índice de massa corpórea, AVC – acidente vascular cerebral, IAMCSST – infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, ECG – eletrocardiograma, BNP – brain natriuretic peptide, VE – ventrículo esquerdo, LDL – low-density lipoprotein, HDL – high-density lipoprotein.

Características Angiográficas da Amostra

A maioria dos pacientes com SCA apresenta coronariopatia obstrutiva, com 19% dos pacientes considerados sem obstrução coronariana significativa e 29% dos pacientes com doença triarterial ou comprometimento de tronco de coronária esquerda. A mediana do escore

SYNTAX foi 10 (IIQ 4 – 21) e do escore Gensini modificado 113 (IIQ 70 – 170). As demais descrições angiográficas estão contidas na Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição angiográfica dos pacientes avaliados.

Variáveis	N – 733
Territórios vasculares comprometidos	
Sem obstruções significativas	142 (19)
Uniarteriais	210 (29)
Biarteriais	167 (23)
Triarteriais ou comprometimento de TCE	214 (29)
Dois ou três segmentos proximais comprometidos	102 (14)
Escore de doença proximal	1 (1 – 3)
Escore Duke Jeopardy	5,1 ± 3,8
Escore Friesinger	7,5 ± 3,9
Escore Gensini modificado	113 (70 – 170)
Escore SYNTAX	10 (4 – 21)

TCE – tronco de coronária esquerda. Valores em parêntesis correspondem a frequência de distribuição em porcentagem ou intervalo interquartil.

Considerando o histórico prévio à admissão hospitalar de ICP, há diferenças significativas entre os escores angiográficos, com valores maiores para aqueles pacientes sem antecedentes de tratamento.

Tabela 3 - Características angiográficas de acordo com o passado de intervenção percutânea

Variável Angiográfica	Intervenção Percutânea Prévia		P
	Não (N – 588)	Sim (N – 145)	
Triarteriais ou TCE	179 (31)	35 (25)	0,17
Dois ou três segmentos proximais	87 (15)	15 (11)	0,19
Escore de doença proximal	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	0,014
Escore Duke Jeopardy	5,4 ± 3,9	4,5 ± 3,5	0,009
Escore Friesinger	7,6 ± 4,0	7,5 ± 3,4	0,80
Escore Gensini modificado	119 (75 – 178)	97 (71 – 149)	0,003
Escore SYNTAX	11 (4 – 22)	8 (3 – 16)	0,015

Valor Prognóstico dos Escores Angiográficos

Para esta análise foram excluídos os pacientes com antecedentes de intervenção percutânea prévia (N = 588), apesar da descrição na literatura de alguns valores residuais destes escores testados possuírem importância prognóstica semelhante para predição de eventos (64,65). A mortalidade cardiovascular durante hospitalização foi de 5% (28 casos), sendo que todos os parâmetros angiográficos, tanto os escores quanto a descrição do número de territórios vasculares comprometidos, apresentaram associação significativa com a ocorrência do desfecho ($P < 0,001$) e predição significativa de eventos, com os valores de estatística-C descritos na Tabela 4 e Figura 5.

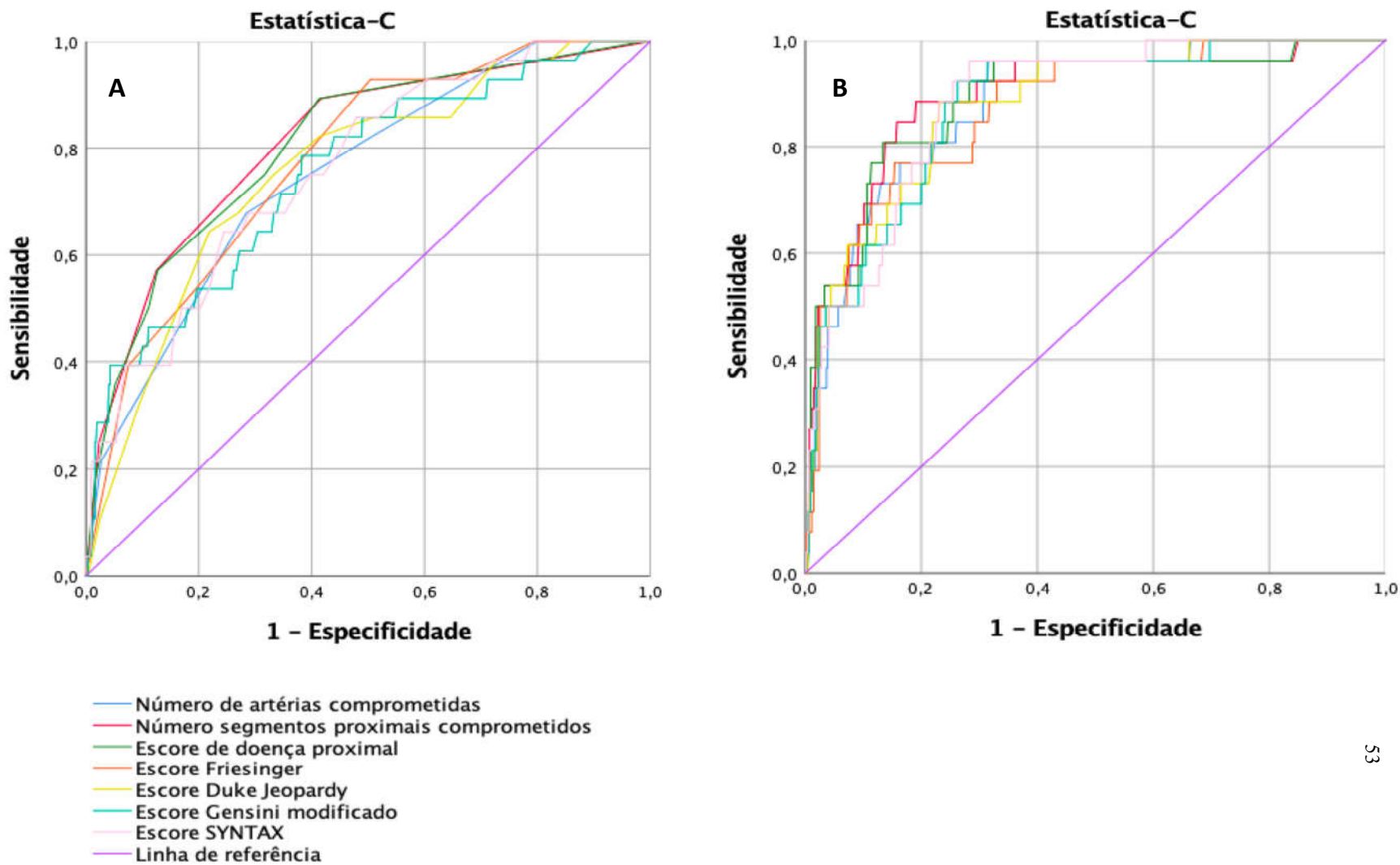
Tabela 4 - Acurácia preditora dos diferentes modelos de risco angiográfico em relação a ocorrência do desfecho óbito cardiovascular ($P > 0,05$ para a comparação entre as estatísticas-C).

Variável Angiográfica	Estatística-C	IC 95%	P
Número de artérias comprometidas	0,75	0,66 – 0,84	< 0,001
Número de segmentos proximais comprometidos	0,81	0,73 – 0,89	< 0,001
Escore de Doença Proximal	0,81	0,72 – 0,89	< 0,001
Escore Duke Jeopardy	0,78	0,70 – 0,86	< 0,001
Escore Friesinger	0,76	0,67 – 0,85	< 0,001
Escore Gensini Modificado	0,75	0,66 – 0,85	< 0,001
Escore SYNTAX	0,76	0,69 – 0,85	< 0,001

Valor Prognóstico Incremental do Escore GRACE em Relação aos Diferentes Parâmetros Angiográficos para Predição de Óbito Cardiovascular

Avaliando-se a ocorrência de óbito cardiovascular durante a internação, todos os modelos anatômicos e o escore clínico GRACE apresentaram boa capacidade discriminatória, com valores de estatística-C dos modelos anatômicos descritos na Tabela 4 e estatística-C do GRACE de 0,87 (IC95% 0,79 – 0,94, $P < 0,001$).

Figura 5 - Demonstração gráfica dos valores de estatísticas-C para ocorrência do desfecho óbito cardiovascular, antes (A) e após (B) ajuste para o escore GRACE, com nítida superposição das curvas ($P>0,05$ para comparação entre as curvas).



Em análise multivariada de regressão logística, após ajuste para variáveis clínicas representadas pelo escore GRACE, os diferentes parâmetros angiográficos testados mantiveram-se preditores de óbito cardiovascular (Tabela 5). Houve incrementos significativos de acurácia preditora destes modelos ajustados, com progressão da estatística-C da descrição do número de artérias de 0,75 para 0,88 (IC 95% 0,82 – 0,94, $P < 0,001$), do número de seguimentos proximais de 0,81 para 0,89 (IC95% 0,83 – 0,96, $P < 0,001$), do escore de doença proximal de 0,81 para 0,89 (IC 95% 0,82 – 0,96, $P < 0,001$), do escore Duke Jeopardy de 0,78 para 0,88 (IC95% 0,82 – 0,94, $P < 0,001$), do escore Friesinger de 0,76 para 0,87 (IC95% 0,81 – 0,94, $P < 0,001$), do escore Gensini Modificado de 0,75 para 0,88 (IC95% 0,82 – 0,94, $P < 0,001$) e do escore SYNTAX de 0,76 para 0,88 (IC95% 0,83 – 0,94, $P < 0,001$). Novamente não houve diferença significativa ao compararmos estes valores de estatística-C, com valores de P não significativos pelo teste de DeLong para todas as comparações entre as curvas ROC. Houve incremento da calibração dos diferentes modelos angiográficos ajustados para o GRACE, a julgar pelos valores do qui-quadrado do teste de Hosmer-Lemeshow (Tabela 6). Além disso, os valores medianos dos diferentes escores foram maiores entre os pacientes que apresentaram o desfecho em comparação com aqueles que não apresentaram, a julgar pelos boxplots demonstratos na Figura 6, com valores de P significativos pelo teste de Kruskal-Wallis.

Figura 6 - Comparação entre os valores dos escores angiográficos SYNTAX (A), Gensini modificado (B), escore de doença proximal (C), escore de Friesinger (D) e escore Duke Jeopardy para os pacientes portadores de SCA que apresentaram ou não o desfecho óbito cardiovascular.

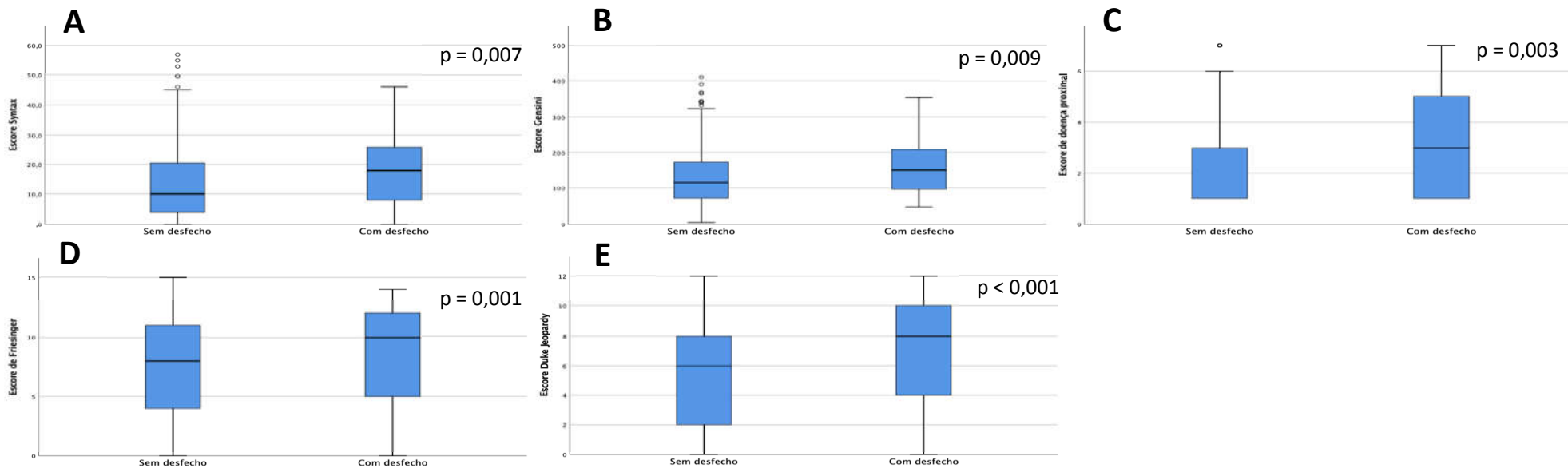


Tabela 5 - Regressão Logística dos diferentes parâmetros angiográficos para a predição da variável de desfecho óbito cardiovascular, com e sem ajuste para os parâmetros clínicos (escore GRACE).

	Odds Ratio (IC95%)	Odds Ratio Ajustado (IC95%)	P
Número de Artérias Comprometidas	2,72 (1,76 – 4,21)	2,01 (1,28 – 3,18)	0,003
Número de Segmentos Proximais Comprometidos	3,68 (2,43 – 5,59)	2,54 (1,59 – 4,04)	< 0,001
Escore Doença Proximal	1,82 (1,49 – 2,21)	1,51 (1,22 – 1,89)	< 0,001
Escore Duke Jeopardy	1,39 (1,21 – 1,58)	1,23 (1,07 – 1,43)	0,004
Escore Friesinger	1,36 (1,18 – 1,58)	1,22 (1,04 – 1,43)	0,013
Escore Gensini Modificado	1,01 (1,008 – 1,017)	1,006 (1,001 – 1,011)	0,029
Escore SYNTAX	1,09 (1,05 – 1,12)	1,05 (1,01 – 1,09)	0,006

Tabela 6 - Calibração dos diferentes modelos angiográficos após ajuste para o escore GRACE.

	Calibração (Hosmer – Lemeshow)			
	Não Ajustado		Ajustado	
	χ^2	P	χ^2	P
Número de Artérias Comprometidas	2,00	0,37	6,14	0,63
Número de Segmentos Proximais Comprometidos	0,31	0,58	7,84	0,45
Escore de Doença Proximal	2,53	0,47	6,77	0,56
Escore Duke Jeopardy	6,65	0,25	6,51	0,59
Escore Friesinger	8,24	0,41	12,26	0,14
Escore Gensini Modificado	4,72	0,79	6,98	0,54
Escore SYNTAX	4,99	0,66	9,16	0,33

Valor Prognóstico das Variáveis Anatômicas *versus* Dados Clínicos (GRACE) para Predição de Desfechos Não Fatais

A despeito de uma boa capacidade discriminatória das variáveis clínicas (GRACE) e angiográficas para a predição do desfecho óbito cardiovascular durante a internação, para a predição de eventos recorrentes não fatais (IAM não fatal e angina refratária durante a internação), o escore GRACE não mostrou associação com este tipo de desfecho ($P = 0,38$ para análise univariada), com estatística-C de 0,55 (IC95% 0,45 – 0,62, $P = 0,23$). As variáveis anatômicas mantiveram seu valor preditor, porém com uma menor acurácia discriminatória e sem diferença significativa ao teste de DeLong para comparação entre os valores de estatísticas C (Figura 7 e Tabela 7). Ao se dividir os escores anatômicos em tercís de gravidade numérica, estes apresentaram aumento da ocorrência de desfechos nos dois tercís superiores, porém o GRACE não apresentou qualquer variação (10%, 10% e 13%, respectivamente).

Figura 7 - Análise da acurácia (estatísticas C) das variáveis angiográficas (A) e do modelo preditor clínico GRACE (B) pra predição de eventos recorrentes não fatais.

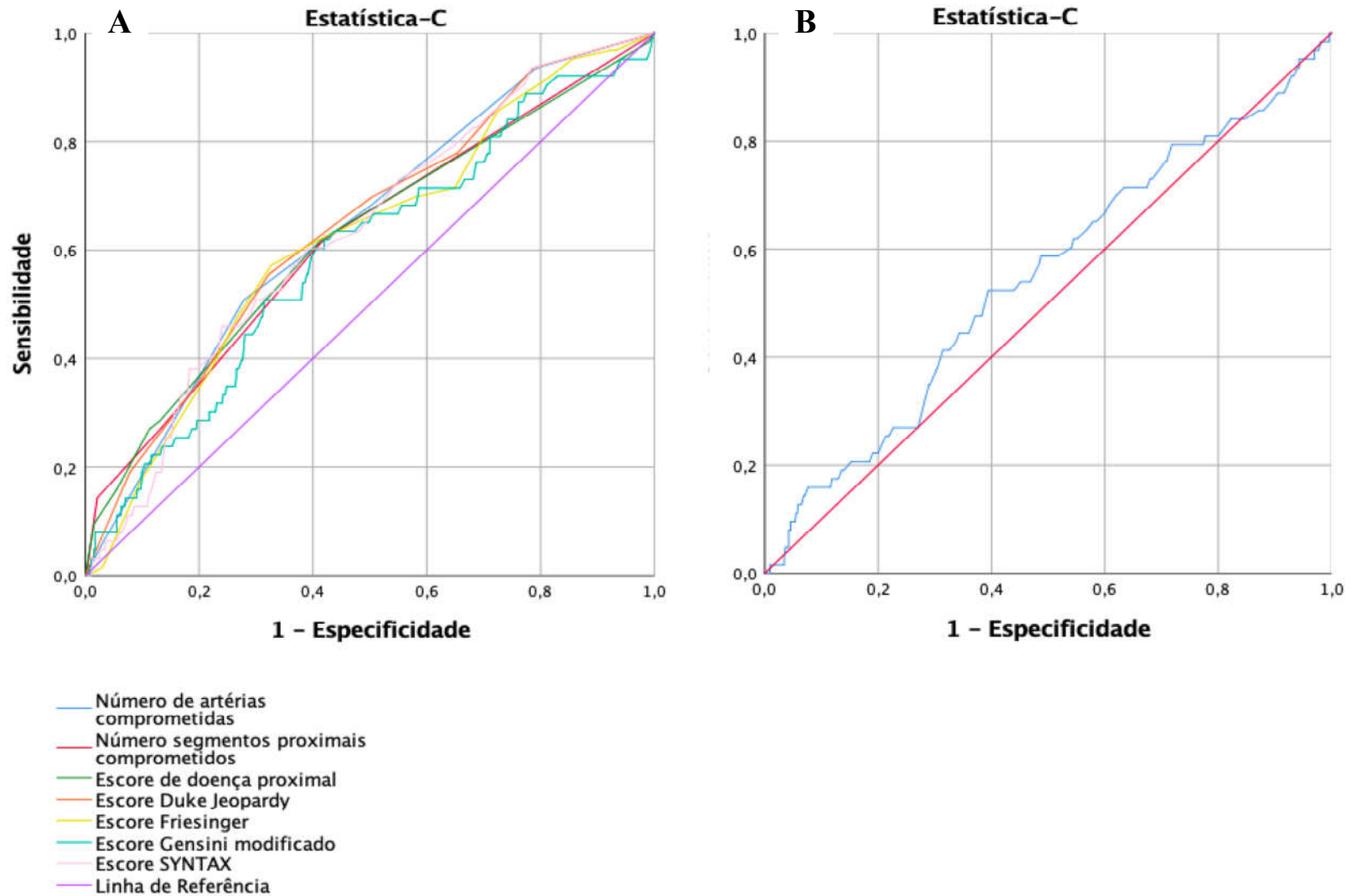


Tabela 7 - Acurácia preditora dos diferentes modelos de risco angiográfico em relação a ocorrência do desfecho combinado de IAM não fatal e angina refratária ($P > 0,05$ para a comparação entre as estatísticas-C).

Variável Angiográfica	Estatística-C	IC 95%	P
Número de artérias comprometidas	0,66	0,59 – 0,73	< 0,001
Número de segmentos proximais comprometidos	0,62	0,54 – 0,70	0,002
Escore de Doença Proximal	0,63	0,55 – 0,71	0,001
Escore Duke Jeopardy	0,66	0,59 – 0,73	< 0,001
Escore Friesinger	0,64	0,56 – 0,71	0,001
Escore Gensini Modificado	0,61	0,54 – 0,69	0,005
Escore SYNTAX	0,64	0,57 – 0,71	< 0,001

Escore clínico GRACE e Predição de Gravidade Anatômica em Portadores de SCA

Para esta análise, foram avaliados todos os pacientes da coorte (N - 733).

Houve associação linear positiva entre o escore GRACE e todas as variáveis anatômicas, todavia, a despeito da significância estatística, os coeficientes de correlação indicaram fraco grau de associação (Figura 8 e Tabela 8).

Figura 8 - Correlação do escore clínico GRACE com gravidade angiográfica, representados pelos escores SYNTAX (A) e Gensini (B) em SCA.

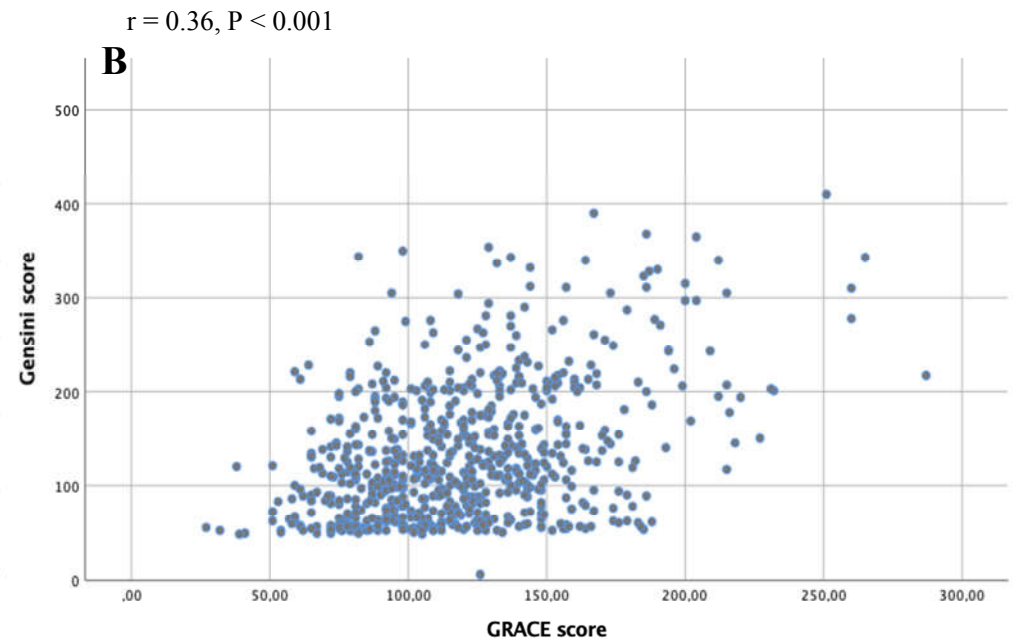
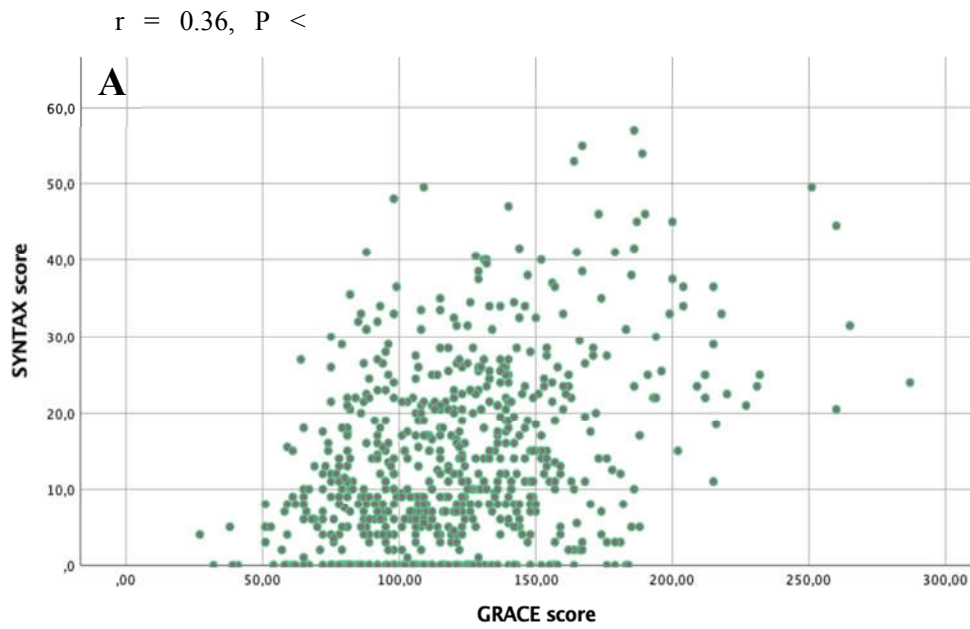


Tabela 8 - Diferentes valores de inclinação e intercepto demonstrando associação linear positiva entre o escore clínico GRACE e parâmetros anatômicos, porém com fracos valores de correlação. *Coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para as variáveis com distribuição não normal. Os demais coeficientes foram obtidos pelo teste de Pearson.

Variável Anatômica	Inclinação (β)	Intercepto (α)	Correlação (r)	P
Número de Artérias	0,008	0,73	0,26	< 0,001
Número de segmentos proximais	0,007	- 0,30	0,35	< 0,001
Escore de Doença Proximal	0,015	0,34	0,33*	< 0,001
Escore Duke Jeopardy	0,034	1,17	0,33	< 0,001
Escore Friesinger	0,034	3,56	0,33	< 0,001
Escore Gensini Modificado	0,780	38,04	0,36*	< 0,001
Escore SYNTAX	0,12	- 1,52	0,36*	< 0,001

O Escore GRACE apresentou uma modesta capacidade discriminatória, com área abaixo da curva ROC (Figura 9) de 0.65 (95% IC 0.60 – 0.69; $P < 0.001$), sendo a prevalência de anatomia grave nos tercís deste escore de 32%, 41% e 59%, respectivamente ($P < 0.001$).

As medidas de acurácia mostraram-se fracas para predição de anatomia grave. O ponto de corte abaixo do qual se define o primeiro tercil do escore GRACE (109) foi utilizado para dicotomizar a amostra em baixo risco ($N = 318$) e médio-alto risco ($N = 415$). Este critério apresentou sensibilidade de 67% para detectar a anatomia grave (95% IC = 61% - 72%) e especificidade de 49% para identificar pacientes sem anatomia grave (95% IC = 45% - 54%), resultando em razão de probabilidade positiva de 1.3 (95% IC = 1.2 – 1.5) e negativa de 0.67 (95% IC = 0.56 – 0.81), razões estas que foram insuficientes para aumentar ou diminuir de forma satisfatória a probabilidade pré-teste da ocorrência anatomia grave. Além disso, nesta amostra, o valor preditivo positivo do $GRACE \geq 109$ foi 48% (95% IC = 41% - 55%), enquanto o valor preditivo negativo do $GRACE < 109$ foi apenas 68% (95% IC = 62% - 74%) para anatomia grave (Tabela 9).

Figura 9 - Acurácia preditora do escore clínico GRACE para ocorrência de anatomia grave em SCA.

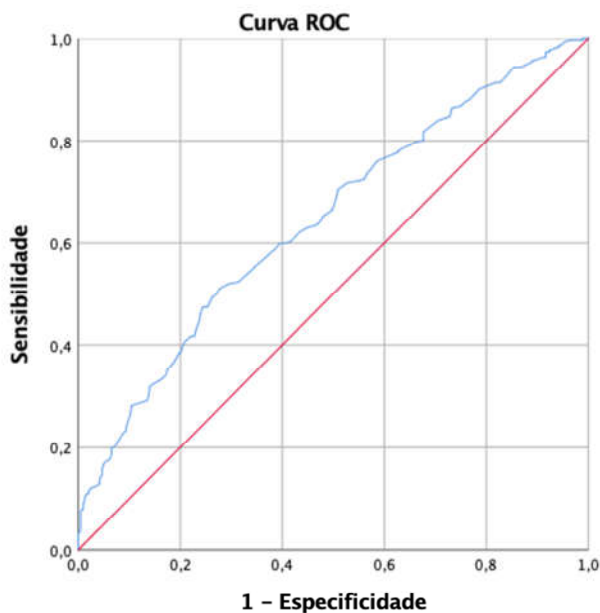


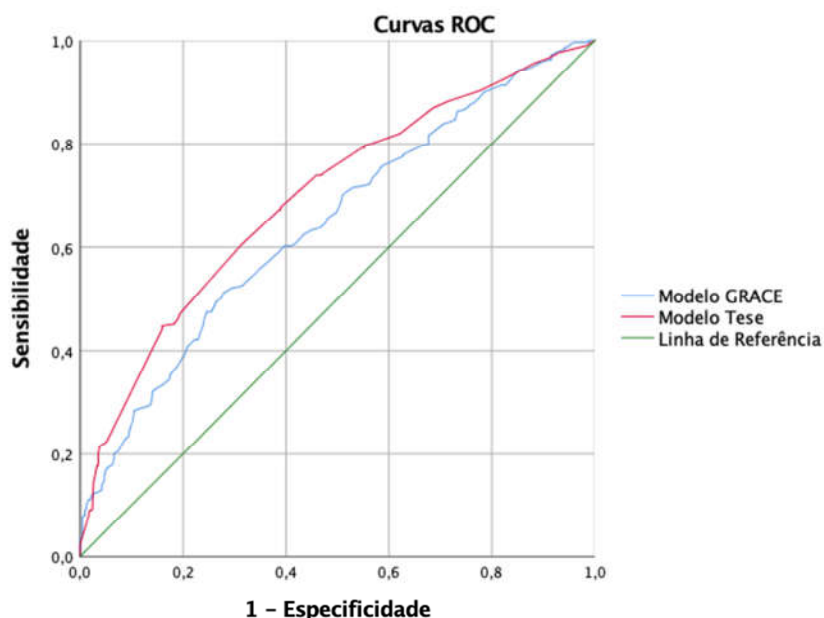
Tabela 9 - Análise da acurácia do Grau de Risco pelo GRACE (moderado a elevado) para predição de Anatomia Grave.

Crítérios	Anatomia Grave (IC 95%)
Sensibilidade	67% (61% – 72%)
Especificidade	49% (45% – 54%)
Razão de Probabilidade Positiva	1,3 (1,2 – 1,5)
Razão de Probabilidade Negativa	0,67 (0,56 – 0,81)
Valor Preditivo Positivo	48% (41% – 55%)
Valor Preditivo Negativo	68% (62% – 74%)

Criação de um modelo próprio para predição de Gravidade Anatômica e avaliação de sua acurácia preditora em comparação ao Escore GRACE

Realizada análise Univariada de variáveis clínicas, sendo selecionadas aquelas associadas a anatomia grave ($P < 0,10$). Foram gerados dois modelos intermediários de regressão logística, o primeiro constituído por variáveis relacionadas com o risco de aterosclerose e o segundo com aquelas variáveis relacionadas com a gravidade da SCA. No submodelo relacionado a prevalência de aterosclerose, foram preditores independentes de gravidade anatômica o sexo masculino, uso prévio de AAS, antecedentes de dislipidemia e doença arterial periférica. Em submodelo relacionado a gravidade de apresentação clínica, os preditores independentes foram classificação de Killip $> I$, troponina positiva e alterações isquêmicas ao eletrocardiograma. No modelo final envolvendo apenas os preditores significativos dos submodelos, permaneceram como preditores: sexo masculino (OR 1,6; IC 95% 1,1 – 2,2; $P = 0,009$), histórico de doença arterial periférica (OR 2,3; IC 95% 1,1 – 4,6; $P = 0,02$), dislipidemia (OR 1,5; IC 95% 1,1 – 2,1; $P = 0,01$), classificação de Killip $> I$ (OR 2,5; IC 95% 1,6 – 4,0; $P < 0,001$), troponina positiva (OR 2,4; IC 95% 1,6 – 3,6; $P < 0,001$) e alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (OR 2,0; IC 95% 1,4 – 2,7; $P < 0,001$). A acurácia discriminatória deste modelo para a ocorrência do desfecho de anatomia grave foi algo melhor do que aquela descrita pelo escore GRACE, com valor de estatística-C de 0,70 (IC 95% 0,66 – 0,74, $P < 0,001$), com valor de $P = 0,02$ para comparação entre as curvas ROC (Figura 10). O valor de qui-quadrado pelo teste de Hosmer-Lemeshow de 8,1 indicou uma boa calibração ($P = 0,74$). Em calibração probabilística, a média de probabilidade em cada decil de predição foi de 17%, 23%, 28%, 33%, 42%, 45%, 48%, 55%, 59% e 72%, respectivamente, com a média da diferença entre o predito e observado em cada decil de $5,2 \pm 3,7\%$. Houve uma boa correlação entre a probabilidade predita de anatomia grave e a prevalência observada em cada decil ($r = 0,93$; $P < 0,001$), tendo a reta de regressão um intercepto de 0,007 e inclinação de 1,003.

Figura 10 - Comparação entre a área abaixo da curva ROC (AUC) do modelo clínico GRACE e do modelo etiológico gerado nesta Tese para predição de anatomia grave ($P = 0,02$ pelo teste de DeLong).

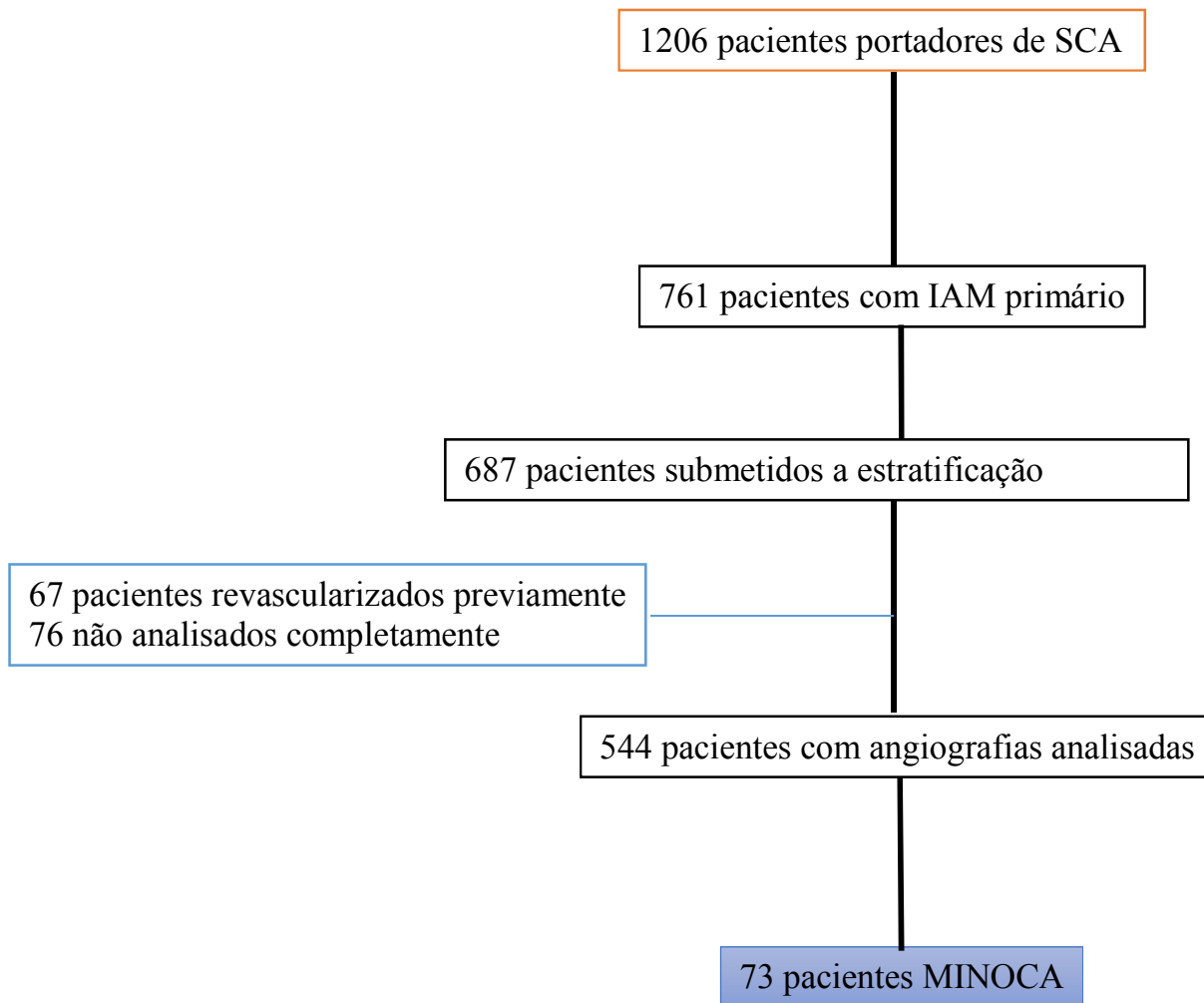


Gradiente de fatores de risco em indivíduos com MINOCA (*Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*) versus portadores de infarto obstrutivo

No período estudado, 761 pacientes foram acometidos por infarto agudo do miocárdio, correspondendo a 63% dos pacientes do Registro RESCA. Destes, 687 pacientes foram submetidos a estratificação invasiva, sendo a análise completa da angiografia coronariana feita em 544 pacientes, já que 61 foram revascularizados e 76 não tiveram exames completamente disponíveis para análise. Desta coorte de 544 indivíduos, a média de idade foi 63 ± 14 anos, 65% sexo masculino, 35% diabéticos, 72% hipertensos e 22% com história prévia de doença coronariana. Preencheram o critério de MINOCA 73 indivíduos, resultando em prevalência de 13% (IC 95% 11% - 16%) (Figura 11). Destes, 96% apresentaram-se com infarto sem supradesnível do segmento ST.

Foram selecionadas variáveis preditoras que não se associassem à extensão de dano miocárdico, que estariam mais presentes no infarto de etiologia obstrutiva, sendo consequência da gravidade do insulto e não com a etiologia do processo isquêmico. A variável de desfecho foi a ocorrência de MINOCA.

Figura 11 - Fluxograma de análise dos indivíduos portadores de MINOCA.



Os pacientes MINOCA apresentaram menor gravidade quando comparados aos indivíduos com doença obstrutiva, com menor valor do escore clínico GRACE (112 ± 28 vs. 128 ± 38 , $p < 0,001$), menor proporção de alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (34% vs. 72%, $p < 0,001$), níveis séricos de pro-BNP (167 pg/mL, IIQ 84 – 746 vs. 632 pg/mL, IIQ 209 – 2117, $p < 0,001$), bem como o valor sérico de pico de troponina (0,21 µg/L, IIQ 0,05 – 1,62 vs. 5,92 µg/L, IIQ 0,48 – 29,98, $p < 0,001$). Escores angiográficos demonstraram menor extensão de doença aterosclerótica do grupo MINOCA, comparado ao infarto obstrutivo, a julgar pelos valores dos escores GENSINI (56, IIQ 53 – 59 vs. 137, IIQ 107 – 201, $p < 0,001$) e FRIESINGER (2, IIQ 0 – 3 vs. 9, IIQ 6 – 12, $p < 0,001$). No entanto, 70% dos pacientes MINOCA apresentaram aterosclerose à angiografia, sendo irregularidades parietais ou lesões com obstruções em diâmetro inferior a 50%.

Não houve diferenças entre MINOCA e infarto tradicional em relação a idade, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade, DAC prévia, IAM e AVC prévios, uso prévio de estatina, uso prévio de AAS, frequência cardíaca à admissão, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, disfunção renal, clearance de creatinina, níveis séricos de hemoglobina, colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides (Tabela 10). As proporções de indivíduos portadores de fatores de risco clássicos para doença aterosclerótica são muitos similares entre os dois grupos (Figura 12). Ademais, os valores médios do escore Framingham não diferiram entre os pacientes MINOCA e aqueles portadores de doença obstrutiva ($8,3 \pm 4,4$ vs. $9,1 \pm 4,4$; $p = 0,20$).

Tabela 10 - Comparação de características clínicas, fatores de risco de doença aterosclerótica e parâmetros laboratoriais entre os portadores de MINOCA e DAC obstrutiva

Variáveis	MINOCA		Valor de p
	Sim (n = 73)	Não (n = 471)	
Sexo feminino	42 (58)	149 (32)	< 0,001
Idade (anos)	61 ± 13	64 ± 14	0,11
Hipertensão	53 (74%)	335 (72%)	0,74
Dislipidemia	38 (53)	277 (59)	0,30
Diabetes	18 (25)	170 (36)	0,06
Obesidade	20 (29)	102 (27)	0,64
Tabagismo	7 (10)	65 (14)	0,33
DAC prévia	12 (17)	106 (23)	0,25
IAM prévio	9 (13)	70 (15)	0,57
AVC prévio	4 (6)	34 (7)	0,59
Uso prévio de AAS	18 (25)	134 (29)	0,51
Uso prévio de estatina	25 (25)	152 (33)	0,72
História familiar de DAC	26 (37)	152 (34)	0,55
Disfunção renal	12 (18)	91 (23)	0,33
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,6	13,9 ± 1,8	0,19
Frequência cardíaca (bpm)	82 ± 22	83 ± 33	0,82
PA sistólica (mmHg)	157 ± 35	154 ± 30	0,57
PA diastólica (mmHg)	88 ± 19	91 ± 18	0,22

Tabela 10 - Comparação de características clínicas, fatores de risco de doença aterosclerótica e parâmetros laboratoriais entre os portadores de MINOCA e DAC obstrutiva (Continuação)

Variáveis	MINOCA		Valor de p
	Sim (n = 73)	Não (n = 471)	
Colesterol total (mg/dL)	183 ± 45	179 ± 52	0,56
HDL – colesterol (mg/dL)	47 ± 16	41 ± 11	0,004
LDL – colesterol (mg/dL)	109 ± 37	109 ± 38	0,97
Triglicérides (mg/dL)	138 ± 77	157 ± 126	0,24
Clearance de creatinina (mL/min)	96 ± 38	93 ± 44	0,62
Escore de Framingham	8,3 ± 4,4	9,1 ± 4,4	0,20

Três variáveis apenas apresentaram distinção entre MINOCA e não MINOCA, respectivamente: sexo feminino (58% vs. 32%, $p < 0,001$), diabetes (25% vs. 36%, $p = 0,06$) e HDL-colesterol (47 ± 16 mg/dl vs. 41 ± 11 mg/dl, $p = 0,004$). Após ajuste multivariado, diabetes permaneceu negativamente associado com MINOCA (OR 0,48; IC95% 0,25 - 0,90), enquanto HDL-colesterol (OR 1,03, IC95% 1,004 - 1,05) e sexo feminino (OR 2,57, IC95% 1,44 - 4,58) mostraram associação positiva (Tabela 11).

Tabela 11 - Modelo de regressão logística contendo os preditores independentes de MINOCA

Variáveis	Razão de Chances (IC95%)	Valor de p
Sexo feminino	2,57 (1,44 – 4,58)	0,001
HDL - colesterol	1,03 (1,004 – 1,05)	0,02
Diabetes	0,48 (0,25 – 0,90)	0,02

Prognóstico dos pacientes MINOCA no seguimento tardio

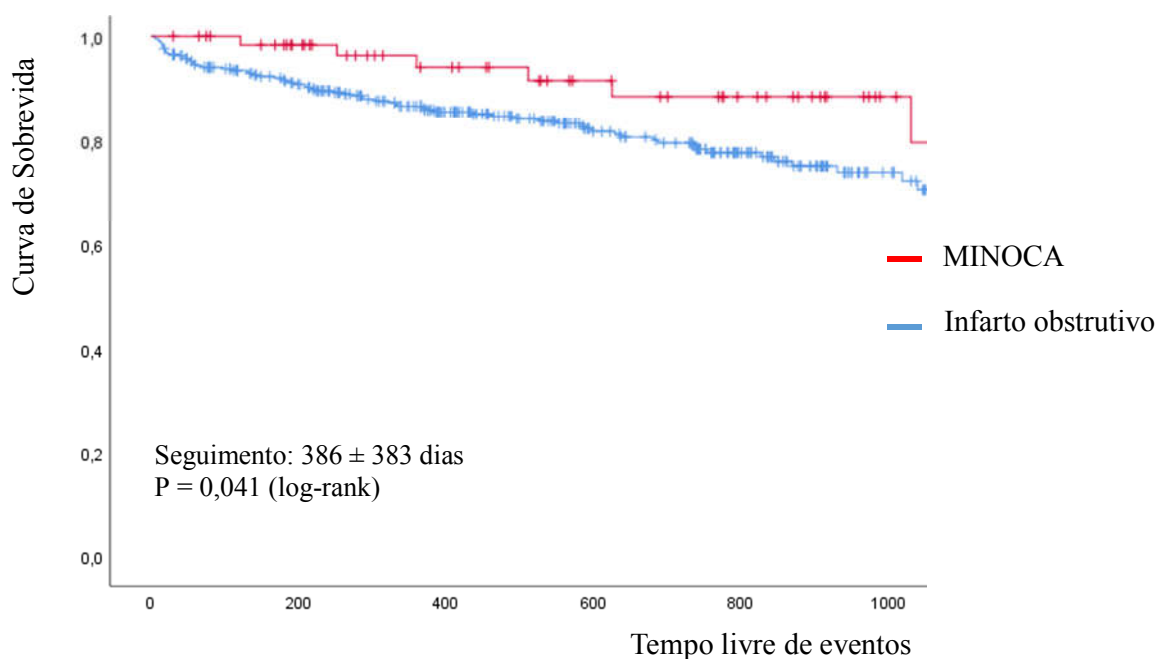
Avaliando-se a gravidade de acometimento pela SCA, os pacientes MINOCA diferiram daqueles com doença obstrutiva, com menor valor do escore clínico GRACE (112 ± 28 vs. 128 ± 38 , $p < 0,001$), menor proporção de alterações isquêmicas ao eletrocardiograma

(34% vs. 72%, $p < 0,001$), níveis séricos de pro-BNP (167, IIQ 84 – 746 vs. 632, IIQ 209 – 2117, $p < 0,001$) e percentual de pacientes acima do percentil 99 para troponina (92% vs. 98%, $p = 0,04$), bem como seu valor sérico de pico (0,21, IIQ 0,05 – 1,62 vs. 5,92, IIQ 0,48 – 29,98, $p < 0,001$). Dos 471 pacientes com doença obstrutiva, 12% (45) foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, enquanto 69% (322) foram submetidos a angioplastia. Como esperado, nenhum paciente MINOCA sofreu procedimento de revascularização.

Quanto aos escores angiográficos capazes de mensurar doença com baixa carga de aterosclerose, é evidente que haja diferença entre os indivíduos MINOCA e os portadores de DAC obstrutiva, a julgar pelos valores dos escores GENSINI (56, IIQ 53 – 59 vs. 137, IIQ 107 – 201, $p < 0,001$) e FRIESINGER (2, IIQ 0 – 3 vs. 9, IIQ 6 – 12, $p < 0,001$). No entanto, uma significativa proporção de pacientes MINOCA, 70% dos indivíduos, apresenta irregularidades parietais ou lesões ateroscleróticas à angiografia coronariana com percentual de obstrução em diâmetro inferior a 50%.

O tempo livre de eventos (óbito cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e reinternação por angina no seguimento tardio) apresentou média de 483 ± 322 dias no grupo MINOCA e 379 ± 389 dias no grupo não MINOCA, sendo a incidência de eventos combinados de 9,2% no grupo MINOCA, comparado a 19,5% no grupo de infarto tradicional, por doença obstrutiva (P log-rank = 0,04; HR 0,43; IC 95% 0,19-0,99), sendo este benefício prognóstico encontrado insuficiente para rejeitarmos a hipótese nula de que esta entidade clínica seja substancialmente mais benigna do que o infarto tradicional (ultrapassa o limite superior do intervalo de confiança do HR de 0,3). A incidência de óbito cardiovascular no seguimento foi 2,7% versus 4,9% ($P = 0,51$), infarto agudo do miocárdio no seguimento foi 2,7% versus 8,9% ($P = 0,11$) e angina 2,7% versus 8,3% ($P = 0,14$).

Figura 12 - Análise da curva de sobrevivência para ocorrência do desfecho composto no follow up em indivíduos portadores de MINOCA e infarto por doença obstrutiva.



Acurácia do Julgamento Clínico na Escolha de Stent Farmacológico para Angioplastia Coronária em SCA: Comparação com Modelo Matemático

Para esta análise, foram inicialmente estudados 101 pacientes com SCA e anatomia passível de tratamento percutâneo. Indicação *post hoc* de angioplastia e utilização do tipo de stent foi avaliada de acordo com o julgamento clínico do cardiologista intervencionista e confrontado com o modelo matemático previamente descrito. Destes pacientes analisados, as características clínicas da amostra foram semelhantes à coorte total, com média de idade de 63 ± 13 anos, 64% eram indivíduos do sexo masculino, sendo 46% portadores de infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST, 20% de angina instável e o restante representados por infarto com supradesnível de segmento ST. O número de artérias comprometidas com lesões com diâmetro $\geq 70\%$ de obstrução luminal por paciente foi $2,0 \pm 1,0$. A probabilidade média de revascularização do vaso-alvo em um ano, segundo o modelo probabilístico, nesta coorte de pacientes foi de $6,6 \pm 2,4\%$. Apenas 9% dos pacientes apresentaram risco de nova revascularização superior a 10% ao ano, caracterizando um perfil de risco baixo deste fenômeno, a despeito do cenário clínico de pacientes agudos. Dos

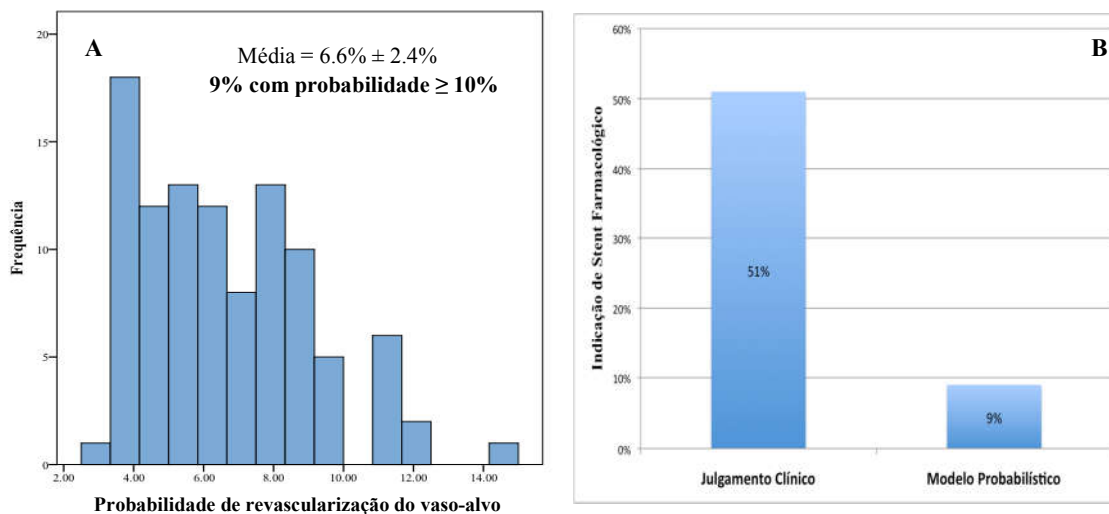
preditores de reestenose clínica presentes no modelo, a maior prevalência nesta população foi de acometimento de dois ou mais vasos com lesões com $\geq 70\%$ de obstrução luminal, seguido de lesões com necessidade de implante de órtese com comprimento > 30 mm (Tabela 12).

Tabela 12 - Prevalência dos diferentes preditores de reestenose clínica na população estudada e seus respectivos coeficientes de regressão beta constituintes do modelo preditor de referência.

Preditores de Reestenose (Regressão Logística)	Prevalência N (%)	Coefficiente de Regressão no modelo matemático (37)
Indicação de Emergência	13 (13)	0.63
≥ 2 vasos com $\geq 70\%$ de obstrução	59 (58)	0.48
Angina Estável	0	0.34
Idade ≤ 50 anos	15 (15)	0.29
Comprimento lesão > 30 mm	35 (35)	0.28
Doença Arterial Periférica	12 (12)	0.27
Angioplastia prévia (> 1 ano ou tempo desconhecido)	11 (11)	0.26
Hipertensão Arterial Sistêmica	74 (73)	0.15
Diabetes mellitus	37 (37)	0.14
Diâmetro do vaso $\geq 3,0$ mm	54 (54)	- 0.39
NYHA ou CCS \geq II	11 (11)	- 0.10

De acordo com o julgamento clínico, 51% dos pacientes receberiam SEF, enquanto pelo modelo probabilístico, apenas 9% dos pacientes se beneficiariam do implante deste dispositivo (Figura 13). Ao avaliarmos a concordância entre as duas modalidades de indicação do SEF, o modelo indicaria implante de SEF em apenas 9 pacientes analisados, destes, o julgamento clínico indicaria SEF na totalidade destes pacientes, perfazendo uma sensibilidade de 100% (95% IC = 92 – 100%). No entanto, entre os 92 pacientes que o modelo não indicaria benefício para implante deste dispositivo, o julgamento clínico indicou SEF em 42 pacientes, sendo uma especificidade de apenas 46% (95% IC = 36 – 56%). Houve uma fraca concordância, porém estatisticamente significativa, entre as duas formas de indicação de SEF de 51% (*Kappa* 0.13, *P* = 0,008).

Figura 13 - Pannel A: Histograma de Frequência demonstrando a distribuição percentual de pacientes de acordo com a probabilidade de revascularização do vaso-alvo em um ano. Pannel B demonstra o percentual de indicação de SEF de acordo com o julgamento clínico e o modelo preditor de referência.



Preditores independentes para a indicação de tratamento cirúrgico em portadores de SCA e doença obstrutiva grave.

Para esta análise, foram incluídos os pacientes portadores de SCA submetidos a coronariografia, em que se demonstrou obstrução $\geq 70\%$ nos três territórios vasculares e/ou obstrução $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda, exceto aqueles cuja angioplastia de emergência tratou um dos territórios vasculares ou tronco de coronária esquerda. Como potenciais preditores de ocorrência de revascularização, foram testadas 49 variáveis, 12 destas relacionadas a risco de aterosclerose, 12 relacionadas ao risco cirúrgico, 11 relacionadas a gravidade de apresentação clínica, 8 relacionadas com gravidade anatômica e 6 variáveis neutras. Modelos de regressão logística intermediários foram gerados com aquelas variáveis significativas ao modelo univariado ($p \leq 0,1$). Preditores independentes em cada modelo foram incluídos como covariáveis no modelo final.

Foram estudados 130 pacientes triarteriais ou com lesão de tronco, idade 67 ± 13 anos, 63% sexo masculino, sendo 38% submetidos a RM. Preditores independentes nos diversos submodelos foram: nível sérico de LDL-colesterol no submodelo de risco aterosclerótico; clearance de creatinina no submodelo de risco cirúrgico; diabetes mellitus e infarto com supradesnível de ST à admissão no modelo de gravidade de apresentação clínica; nível de

escolaridade, ICP prévia, infecção e valor de leucócitos à admissão em submodelo considerado neutro e ocorrência de anatomia crítica como variável anatômica mais significativa. O modelo final foi construído por entrada forçada com estas 8 covariáveis, permanecendo como preditores independentes apenas 4, que foram clearance de creatinina (OR 1,02; IC95% 1,005-1,03, P=0,006), ICP prévia (OR 0,18; IC95% 0,05-0,74, P=0,02), leucócitos à admissão (OR 1,00; IC95% 1,00-1,00, P=0,02) e anatomia grave (OR 3,92; IC95% 1,4-11,4, P=0,01). Ao predizer o procedimento de revascularização, o modelo apresentou AUC 0,78 (IC95% 0,69-0,86, p<0,001), com adequada calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 6,4$; P = 0,6).

6 ARTIGOS

Artigo 1: *Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020 Aug 28;115(2):219-225. doi: 10.36660/abc.20190062.*

Diz respeito ao primeiro objetivo da Tese, que é a descrição do valor prognóstico relativo de dados clínicos, representados pelo modelo preditor de risco GRACE, versus anatomia coronária em portadores de Síndromes Coronarianas Agudas.

Artigo 2: *Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2017 Dec;109(6):527-532. doi: 10.5935/abc.20170160.*

Relaciona-se ao Segundo objetivo da linha prognóstica em síndromes coronarianas agudas, que avalia a importância da incorporação de dados clínicos a modelos de predição de risco angiográfico.

Artigo 3: *Lack of Accuracy of the GRACE score to Predict Coronary Anatomy in Acute Coronary Syndromes. Nome do Jornal. Manuscript Draft: [número]. Article type: Full length article. (submetido)*

Associa-se à linha de predição anatômica descrita nos objetivos, sendo feita uma análise detalhada da acurácia do modelo GRACE na predição de gravidade anatômica, não possuindo utilidade para este propósito, confrontando com dados da literatura que interpretam de maneira contrária.

Artigo 4: *Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (“MINOCA”): a mild spectrum of atherosclerotic disease or a different nosological entity? Nome do Jornal. Manuscript Draft: [número]. Article type: Full length article. (Submetido)*

Versa sobre a terceira linha de objetivos da Tese que avalia o gradiente de fatores de risco entre portadores de infarto do miocárdio com e sem doença obstrutiva, fazendo inferências etiológicas a partir de dados probabilísticos. Artigo que provoca questionamentos a respeito do *continuum* aterosclerótico capaz de justificar a maior parte das situações de IAM não obstrutivo, sem necessariamente buscarmos associação com outros fatores etiopatogênicos. Se probabilisticamente não há diferenças de fatores de risco entre as doenças, pensar em outras causas pode se associar a heurística de confirmação, principalmente com o surgimento do termo MINOCA em diretrizes, mais uma quimera de processos fisiopatológicos do que um conceito de nova entidade clínica.

6.1 Artigo Publicado: Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes



Original Article

Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score

Mateus dos Santos Viana,¹ Fernanda Lopes,¹ Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior,¹ Jessica Gonzalez Suerdieck,¹ André Barcelos da Silva,¹ Ana Clara Barcelos da Silva,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Manuela Campelo Carvalho,¹ Marcia Maria Noya Rabelo,² Luis Claudio Lemos Correia^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor;² Salvador, BA – Brazil

Abstract

Background: When performing coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS), the anatomical extent of coronary disease usually prevails in the prognostic reasoning. It has not yet been proven if clinical data should be accounted for in risk stratification together with anatomical data.

Objective: To test the hypothesis that clinical data increment the prognostic value of anatomical data in patients with ACS.

Methods: Patients admitted with objective criteria for ACS and who underwent angiography during hospitalization were included. Primary outcome was defined as in-hospital cardiovascular death, and the prognostic value of the SYNTAX Score (anatomical data) was compared to that of the SYNTAX-GRACE Score, which resulted from the incorporation of the GRACE Score into the SYNTAX score. The Integrated Discrimination Improvement (IDI) was calculated to evaluate the SYNTAX-GRACE Score ability to correctly reclassify information from the traditional SYNTAX model.

Results: This study assessed 365 patients (mean age, 64 ± 14 years; 58% male). In-hospital cardiovascular mortality was 4.4%, and the SYNTAX Score was a predictor of that outcome with a C-statistic of 0.81 (95% CI: 0.70 – 0.92; p < 0.001). The GRACE Score was a predictor of in-hospital cardiac death independently of the SYNTAX Score (p < 0.001, logistic regression). After incorporation into the predictive model, the GRACE Score increased the discrimination capacity of the SYNTAX Score from 0.81 to 0.92 (95% CI: 0.87 - 0.96; p = 0.04).

Conclusion: In patients with ACS, clinical data complement the prognostic value of coronary anatomy. Risk stratification should be based on the clinical-anatomical paradigm, rather than on angiographic data only. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(6):527-532)

Keywords: Acute Coronary Syndrome / prognosis; Coronary Artery Disease; Cardiac Catheterization.

Introduction

For a patient with acute coronary syndrome (ACS) undergoing invasive stratification by use of cardiac catheterization, coronary anatomy assessment is used to guide treatment, identifying the lesion related to the clinical event, providing the necessary information to establish the best treatment strategy, such as surgical and percutaneous revascularization, in addition to providing short- and long-term prognostic information.¹ In the decision-making process, once knowing the coronary anatomy, it is uncertain if the clinical data should influence the treatment choice.

The SYNTAX Score was initially created to assess the extent of the coronary artery disease (CAD) as well as the feasibility of the percutaneous coronary intervention in patients with stable CAD,² and proved to be a good long-term prognostic marker in several CAD scenarios, such as that of patients with ACS.^{3,4}

The GRACE Risk Score is widely used in daily medical practice to stratify the risk of patients with ACS, incorporates several clinical variables into its model,⁵ and has a higher ability to predict events as compared to other risk scores.⁶ However, once the coronary anatomy is known, it is not clear if the GRACE Score should be incorporated into the clinical decision-making process, or if it should be used only to define the invasiveness of the initial strategy.

The objective of this study is to test the hypothesis that clinical data, specifically represented by the GRACE Score, increment the prognostic value of the anatomical assessment provided by using the SYNTAX Score, in addition to assessing its clinical usefulness. Therefore, incremental value analysis, C-statistic discrimination and net reclassification analysis of the new predictive model were performed.

Mailing Address: Luis Claudio Lemos Correia •
Av. Princesa Leopoldina, 19/402, CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brazil
E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br
Manuscript received April 09, 2017, revised manuscript July 04, 2017,
accepted July 28, 2017

DOI: 10.5935/abc.20170160

Methods

Population Selected

Individuals consecutively admitted to the Intensive Cardiovascular Unit of two tertiary hospitals, between August 2007 and October 2014, and diagnosed with ACS (RESCA Registry) were selected. The inclusion criterion of this registry was defined as typical chest discomfort and at rest in the previous 48 hours associated with at least one of the following characteristics: 1) positive myocardial necrosis marker, defined as troponin T $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$ or troponin I $> 0.034 \mu\text{g/L}$, which correspond to values above the 99th percentile;^{7,8} 2) ischemic electrocardiographic changes, consisting of T-wave inversion ($\geq 0.1 \text{ mV}$) or ST-segment deviation ($\geq 0.05 \text{ mV}$); 3) documented CAD, defined as history of myocardial infarction or previous angiography showing coronary obstruction $\geq 50\%$ of the luminal diameter.

For the present analysis, patients included in the registry who underwent coronary angiography during the treatment were selected. Individuals who refused to participate in the registry and those who had previously undergone myocardial revascularization surgery were excluded. The study protocol is in accordance to the Declaration of Helsinki, was approved by the Ethics Committee in Research of the institutions, and all patients provided written informed consent.

SYNTAX and GRACE Scores

For this study, the SYNTAX Score was calculated by an experienced interventional cardiologist, blinded to the chosen treatment modality, to the clinical findings and to the primary outcome, and who assessed every coronary obstruction $\geq 50\%$ in vessels whose diameter was $\geq 1.5 \text{ mm}$, following the tutorial described in a previous study.⁹ That tutorial considered several angiographic parameters, such as lesion location and number of vessels affected, presence of bifurcation or ostial lesion, total vascular occlusion, occlusion time, presence of collateral circulation, lesion extent, presence of thrombi, significant tortuosity, excessive calcification, and diffuse disease.

The GRACE Score was calculated on patient's admission, and consisted of eight variables: five computed semi-quantitatively, that is, with a different weight for each stratum of age, systolic blood pressure, heart rate, serum creatinine and Killip class; and three computed dichotomously: ST-segment depression, elevation in myocardial necrosis marker, and cardiac arrest on admission. The final score can range from 0 to 372.⁵

In addition to collecting the clinical and angiographic variables used for calculating the scores, the occurrence of left ventricular dysfunction was assessed, defined as Simpson's method ejection fraction (EF) $< 45\%$, a mean value corresponding to the classification of mild ventricular dysfunction (EF between 40% and 49%), in accordance with the most recent guidelines on echocardiography.¹⁰

In-hospital clinical outcome

The variable 'primary outcome' was defined as in-hospital cardiovascular death. Cardiovascular death was defined as sudden death or cardiovascular hospitalization followed by death.

Data analysis

Initially, a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was built with the GRACE Score values to predict cardiovascular outcome. Once its accuracy was obtained in the ROC curve, the GRACE Score entered the logistic regression model with the SYNTAX Score. If the GRACE Score reached statistical significance at the 5% level ($p < 0.05$), the new SYNTAX-GRACE Score would be created by adding points when the GRACE Score was high. The additional points were determined by dividing the regression coefficient of the high GRACE Score by the regression coefficient of the SYNTAX Score. In the discrimination analysis, the C-statistics of the SYNTAX and SYNTAX-GRACE models were compared by using Hanley-McNeil test. The calibration of the models was described with the Hosmer-Lemeshow test. In addition, the ability of the new model (SYNTAX-GRACE) to correctly reclassify the information from the traditional SYNTAX model was assessed. This reclassification analysis used the method proposed by Pencina to calculate the *Integrated Discrimination Improvement (IDI)*.¹¹

The categorical variables were expressed as absolute and percentage numbers, the values of the scores were expressed as median and interquartile interval (IQI) and compared between the groups by using the nonparametric Mann-Whitney test. Statistical significance was defined as p value < 0.05 . The SPSS Statistical Software (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and the MedCalc Software (version 12.3.0.0, Mariakerke, Belgium) were used for data analysis, and the latter for comparing between the ROC curves.

Calculating the sample size

The sample size was calculated to offer statistical power to two predefined analyses. First, logistic regression analysis, in which the predictive value of the GRACE Score was assessed independently from the SYNTAX Score. Because that analysis requires two covariables (high GRACE and high SYNTAX), 20 outcomes would be necessary to maintain the relationship recommended of 10 outcomes per covariable.¹² Expecting a 10% incidence of outcomes, at least 200 patients would be necessary. Second, the comparison of the C-statistic of SYNTAX versus SYNTAX-GRACE: adopting the assumption of the 0.95 correlation coefficient between the values of the two models to reach a statistical power of 80% (one-tailed alpha of 0.05) to detect 0.05 of C-statistic superiority (for example, 0.65 versus 0.70) of the more complete model (SYNTAX-GRACE), the analysis would need to include at least 192 patients.

Results

During the study period, 822 patients were included in the RESCA registry, 370 of whom underwent coronary angiography and 5 patients had undergone previous revascularization surgery. Regarding the 365 patients assessed, their mean age was 64 ± 14 years, 58% were of the male sex, 54% had non-ST-segment elevation myocardial infarction, 27% had unstable angina, and the rest had ST-segment elevation myocardial infarction. Killip classification > 1 and presence of systolic dysfunction, defined as EF $< 45\%$ on the echocardiogram, were observed in 14% and 13% of

the patients, respectively. Significant coronary disease with three-vessel or left main coronary artery involvement was identified in 36% of the sample.

The median SYNTAX Score was 9 (IQR: 2.5 – 20; Figure 1), and the median GRACE Score was 117 (IQR: 90 – 144). Analyzing the risk tertiles predicted in the SYNTAX Study,² 81.4% of the patients had a low SYNTAX Score (0 to 22), 10.1% had an intermediate SYNTAX Score (23 to 32), and only 8.5% had a high SYNTAX Score (> 33). Sixteen patients

(4.4%) had in-hospital cardiovascular death. Other relevant clinical characteristics are shown in Table 1.

Prognostic value of the SYNTAX Score

The 16 patients (4.4%) who had in-hospital cardiovascular death had the highest median SYNTAX Score (29, IQR: 14 – 43 versus 9, IQR: 2 – 19, $p < 0,001$). The SYNTAX Score was a significant predictor of cardiovascular death, with C-statistic of 0.81 (95% CI: 0.70 – 0.92; $p < 0.001$) (Figure 2).

Table 1 – Clinical and angiographic characteristics and occurrence of the outcome in the patients studied

Variables	N
Sample size	365
Age (years)	64 ± 14
Male sex	210 (57.7%)
Ischemia on electrocardiogram	166 (45.6%)
Unstable angina	98 (26.8%)
NSTEMI	196 (53.7%)
STEMI	71 (19.5%)
Positive troponin	232 (63.7%)
Three-vessel or LMC	122 (36.6%)
GRACE Score*	117 (IQR: 90 - 140)
SYNTAX Score*	9 (IQR: 2.5 - 20)
Serum creatinine (mg/L)	1.0 ± 0.7
Ejection fraction < 45%	45 (13.2%)
Killip > I	51 (14%)
Previous CAD	130 (35.6%)
Cardiovascular death	16 (4.4%)

NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; LMC: left main coronary artery; (*) – median (interquartile interval); CAD: coronary artery disease.

Independent and incremental prognostic value of the GRACE Score as compared to the SYNTAX Score

On multivariate logistic regression analysis (Table 2), the GRACE Score was a predictor of in-hospital cardiovascular death after adjusting for the SYNTAX Score (OR = 1.03, 95% CI: 1.01 – 1.04; $p < 0.001$). The addition of the variable 'GRACE Score' to the SYNTAX model caused a significant increment in C-statistic from 0.81 (95% CI: 0.70 – 0.92) to 0.92 (95% CI: 0.87 – 0.96), $p = 0.04$ (Figure 3). The SYNTAX Score showed proper calibration, with a Hosmer-Lemeshow chi-square test result of 3.53 ($p = 0.83$). After inclusion of the GRACE Score in the model, the calibration improved, with a chi-square value of 2.73 ($p = 0.95$).

Reclassification of the SYNTAX Score by use of the GRACE Score

The IDI analysis showed a mean 9.7% increase in the estimated likelihood of death among the patients who had events, and a 0.45% reduction in the estimated likelihood of death among patients who remained alive. That combination resulted in an IDI of 10.1% (Z score = 2.47; $p = 0.01$).

Discussion

This study of a prospective cohort of individuals with ACS assessed the incremental prognostic value of the incorporation of clinical data into an angiographic risk prediction model.

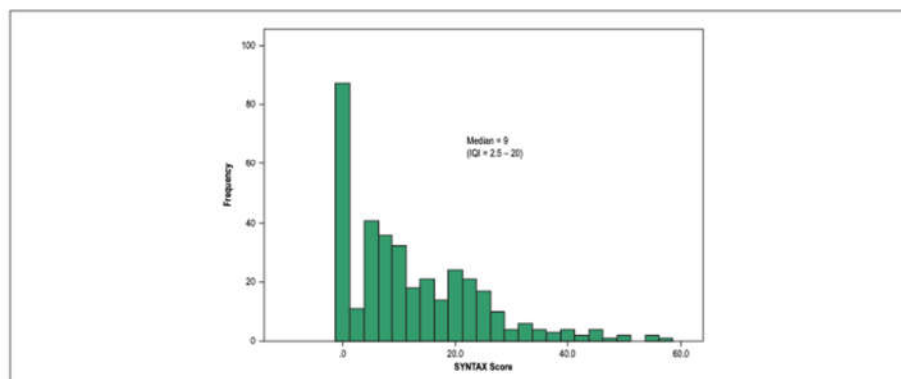


Figure 1 – Histogram of frequency of the SYNTAX Score in the population studied.

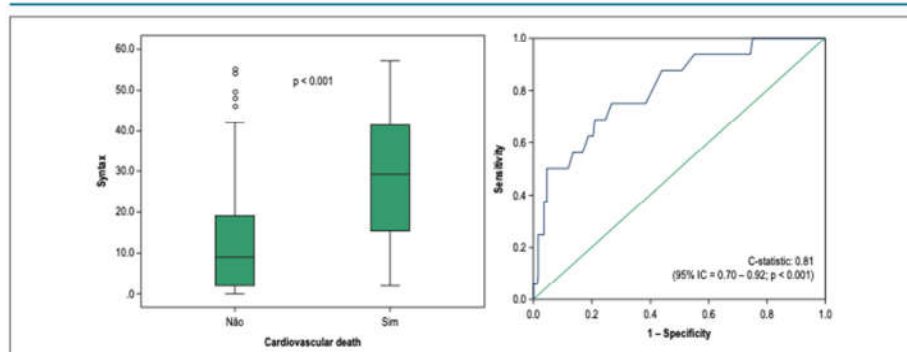


Figure 2 – Panel A shows the medians of the SYNTAX Score in individuals who had or did not have in-hospital cardiovascular death ($p < 0.001$). Panel B represents the C-statistic value of the SYNTAX Score to predict the outcome of cardiovascular death (0.81, 95%CI: 0.70 – 0.92, $p < 0.001$).

Table 2 – Logistic regression model containing the SYNTAX and GRACE Scores to predict the outcome variable.

Variable	Odds Ratio	95%CI	P value
SYNTAX Score (numeric)	1.05	1.01 – 1.09	0.012
GRACE Score (numeric)	1.03	1.01 – 1.04	< 0.01

There was a clear increment in the prognostic value, represented by a 0.11 gain in C-statistic, when the clinical model (GRACE Score) was incorporated into the SYNTAX Score. Thus, the clinical paradigm provides additional prognostic information for the therapeutic decision-making process after knowledge about the coronary anatomy, and physicians should consider clinical data together with risk stratification by use of coronary angiography.

The prognostic value of the SYNTAX Score in ACS has been assessed in a *post hoc* analysis of the ACUITY Trial, showing higher ischemic event rates for patients scoring in the highest tertiles.¹³ The C-statistic value of the SYNTAX Score found confirms the previous finding, showing a good predictive ability of that score in our population. When assessing the reclassification of the SYNTAX predictive model by the GRACE Score in that population with ACS, the data show that the GRACE Score increments the SYNTAX Score, mainly by detecting candidates for the outcome (sensitivity), without a substantial improvement in the detection of patients who will remain free from the outcome (specificity).

Risk prediction models incorporating clinical and angiographic variables have shown higher predictive accuracy as compared to isolated models in several CAD scenarios.^{14–16} The recently developed SYNTAX Score II consists in the incorporation of clinical data into the original anatomical model, with variables previously tested in a model called Logistic Clinical SYNTAX Score (age, creatinine clearance, and EF),¹⁴ in addition to the increment of other independent predictors in multivariate analysis, such as the presence of peripheral arterial

disease, chronic obstructive pulmonary disease, left main coronary artery lesion and female sex.¹⁷ Although that model had predictive accuracy and discrimination capacity greater than those of the original anatomical model, it had not been properly tested in the context of patients with ACS. In our study, the increment promoted by the incorporation of clinical data into the original anatomical model was better as compared to that of the Logistic Clinical SYNTAX Score (0.11 vs. 0.09, respectively), suggesting that the incorporation of clinical severity data has greater importance in the ACS scenario.

Our study is one of the few with acute patients, in whom the anatomical complexity is lower, as shown by the median SYNTAX Score of 9 (IQR: 2.5 – 20), similar to that of a previous trial.¹³ Although most patients were considered at low risk by use of the anatomical score, its predictive ability was maintained, and there was a significantly higher incremental value with the incorporation of clinical data as compared to that of previous studies. This might be justified by the fact that the GRACE Score comprises several variables that reflect a higher propensity to complications during the intervention, such as age, heart rate, kidney function and Killip classification. In addition, choosing to use that score in the final model rather than isolated clinical variables allowed for a reduction in the number of patients analyzed, making this analysis more pragmatic, not interfering with its predictive accuracy.

The major limitation of this study is its sample size, with a borderline number of outcomes for the incorporation of the two covariables into the logistic regression analysis.

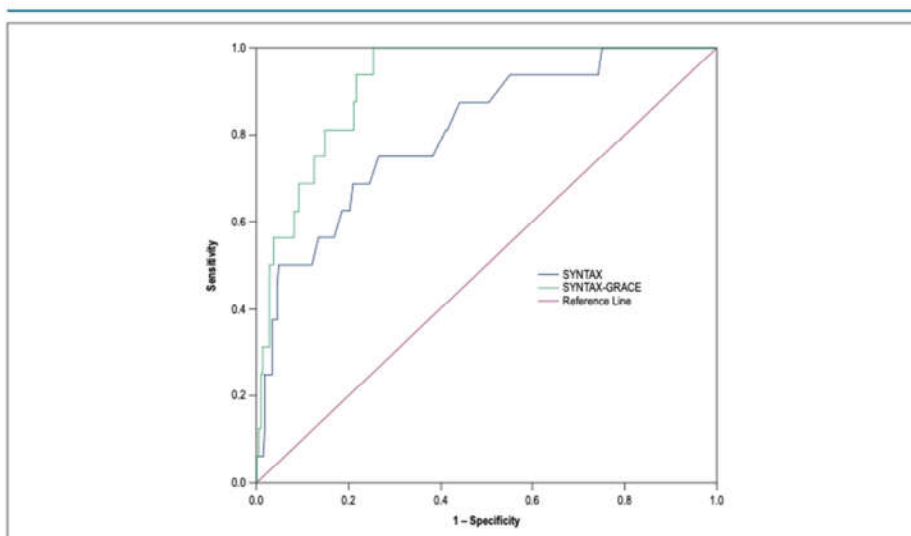


Figure 3 – Incremental prognostic value of the SYNTAX-GRACE model as compared to the SYNTAX model to predict the primary outcome.

This is related to the generation of hypotheses, which would require randomized clinical trials that incorporated the predictive SYNTAX-GRACE model into the risk stratification process and therapeutic decision-making.

There are significant practical implications in these results. When managing a patient with ACS, the anatomical paradigm usually guides the decision-making process regarding the best revascularization modality. However, we should consider the patient's predicted clinical risk, even after knowing the coronary anatomy, so that more individualized decision-making processes interfere favorably with the treatment.

Conclusion

For patients with ACS, clinical data complement the prognostic value of coronary anatomy, and risk stratification should be based on the clinical-anatomical paradigm.

Author contributions

Conception and design of the research and Writing of the manuscript: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Acquisition of data: Lopes F,

Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Correia LCL; Analysis and interpretation of the data: Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Statistical analysis: Viana MS, Lopes F, Cerqueira Junior AMS, Suerdieck JG, Silva AB, Silva ACB, Souza TMB, Carvalho MC, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Viana MS, Correia LCL.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of Funding

There were no external funding sources for this study.

Study Association

This article is part of the thesis of master submitted by Mateus dos Santos Viana, from Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

References

- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426. doi: 10.1161/CIR.000000000000134. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(25):e433-4.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
- Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276-87. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304273.
- Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219-30. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.047.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
- Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000036
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7. doi: 10.1373/clinchem.2008.114728.
- Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6. PMID: 12881449.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27. PMID: 19758907.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. doi: 10.1002/sim.2929.
- Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46. doi: 10.1002/sim.2980.
- Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389-97. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.032.
- Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the logistic clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehs295.
- Farooq V, Vergouwe Y, Cénéreux P, Bourantas CV, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: validation of the logistic clinical syntax (synergy between percutaneous coronary interventions with taxus and cardiac surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):737-45. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.004.
- Zhang Y, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of Site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.022.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.

6.2 Artigo publicado: Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score



Original Article

Prognostic Contrast between Anatomical and Clinical Models Regarding Fatal and Non-Fatal Outcomes in Acute Coronary Syndromes

Mateus S. Viana,^{1*} Vitor C. A. Correia,¹ Felipe M. Ferreira,¹ Yasmin F. Lacerda,¹ Gabriela O. Bagano,¹ Leticia L. Fonseca,¹ Lara Q. Kertzman,¹ Milton V. Melo,¹ Marcia M. Noya-Rabelo,² Luis C. L. Correia^{1*}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA - Brazil

Hospital São Rafael,² Salvador, BA - Brazil

Abstract

Background: Recurrent ischemic events are mediated by atherosclerotic plaque instability, whereas death after an ischemic event results from gravity of insult and ability of the organism to adapt. The distinct nature of those types of events may respond for different prediction properties of clinical and anatomical information regarding type of outcome.

Objective: To identify prognostic properties of clinical and anatomical data in respect of fatal and non-fatal outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes (ACS).

Methods: Patients consecutively admitted with ACS who underwent coronary angiography were recruited. The SYNTAX score was utilized as an anatomic model and the GRACE score as a clinical model. The predictive capacity of those scores was separately evaluated for prediction of non-fatal ischemic outcomes (infarction and refractory angina) and cardiovascular death during hospitalization. It was considered as significant a p-value <0,05.

Results: Among 365 people, cardiovascular death was observed in 4,4% and incidence of non-fatal ischemic outcomes in 11%. For cardiovascular death, SYNTAX and GRACE score presented similar C-statistic of 0,80 (95% IC: 0,70 - 0,92) and 0,89 (95% IC 0,81 - 0,96), respectively - p = 0,19. As for non-fatal ischemic outcomes, the SYNTAX score presented a moderate predictive value (C-statistic = 0,64; 95%IC 0,55 - 0,73), whereas the GRACE score did not presented association with this type of outcome (C-statistic = 0,50; 95%IC 0,40-0,61) - p = 0,027.

Conclusion: Clinical and anatomic models similarly predict cardiovascular death in ACS. However, recurrence of coronary instability is better predicted by anatomic variables than clinical data. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Atherosclerosis; Myocardial Infarction; Mortality; Cardiovascular Diseases/prevention and control; Hospitalization; Prognosis.

Introduction

Multivariate models have been validated as prognostic tools in acute coronary syndromes (ACS), consisting of clinical data,¹ anatomical data² or a combination of the two.³⁻⁶ These models have recognized predictive value for recurrent events, but it is not clear whether the prognostic value varies depending on the type of outcome.

Recurrent non-fatal ischemic events represent the phenomenon of atherosclerotic plaque instability, while death after an ischemic event results from the severity of the insult and the resistance of the organism. The different pathophysiological nature of these types of events can cause

clinical and anatomical data to have different prognostic capacities depending on the type of outcome. If this is true, the generalization of the prognostic value regarding "cardiovascular outcomes" would be compromised, making it necessary to individualize the prediction of each model for the type of outcome.

This work aims to evaluate and compare the prognostic value of clinical and anatomical data in relation to fatal and non-fatal outcomes in patients with ACS. Thus, a hospital cohort with patients admitted under these conditions was performed, the GRACE score chosen as the representative of the prediction for clinical data and the SYNTAX score used as a predictor based on anatomy.

Methodology

Study Population

Individuals consecutively admitted to the Intensive Cardiovascular Unit of a tertiary hospital between July 2007 and September 2014, with a diagnosis of ACS, were selected. The inclusion criterion was defined by typical or equivalent precordial discomfort and at rest in the last 48 hours, associated

Mailing Address: Luis Correia *

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Av. Princesa Leopoldina, 19/402. Postal Code 40050-420, Salvador, BA - Brazil

E-mail: lccorreia@cardiol.br

Manuscript received January 28, 2019, revised manuscript June 20, 2019, accepted July 17, 2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190062>

with at least one of the following characteristics: 1) positive myocardial necrosis marker, defined by troponin T $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$ or troponin I $\geq 0.034 \mu\text{g/L}$, which corresponds to values above the 99th percentile;^{7,8} 2) ischemic electrocardiographic changes, consisting of T wave inversion ($\geq 0.1 \text{ mV}$) or ST segment deviation ($\geq 0,05 \text{ mV}$); 3) documented coronary artery disease, defined by a history of myocardial infarction or previous angiography showing coronary obstruction $\geq 50\%$ of the luminal diameter. In addition, for inclusion in the analysis, patients needed to have undergone a coronary angiography procedure during hospitalization. Those who disagreed with participating in the registry and / or who had previously undergone surgical myocardial revascularization procedures were excluded. The protocol is in accordance with the Declaration of Helsinki, and was released by the Institutional Research Ethics Committees. All patients signed an informed consent form.

Predictive Scores (SYNTAX e GRACE)

The SYNTAX score was calculated by an experienced interventional cardiologist who was blind to the clinical picture and the outcomes. This physician assessed each obstruction of the coronary tree with an obstruction percentage $\geq 50\%$ in vessels with a diameter $\geq 1.5 \text{ mm}$, following the SYNTAX score tutorial⁹ and considering various angiographic parameters.

The GRACE score was calculated on patient admission, consisting of eight variables: five of them computed in a semi-quantitative way, that is, different weight for each age group, systolic blood pressure, heart rate, plasma creatinine and Killip class; three of them are computed in a dichotomous way, with the ST segment elevation, elevation of myocardial necrosis marker and cardiac arrest at admission.¹⁰

Hospital Clinical Outcomes

The scores were tested in relation to the prediction of two types of hospital outcomes with different connotations: (1) non-fatal recurrent coronary outcomes (infarction, re-infarction or refractory angina), which represent the complexity of the coronary instability process; (2) cardiovascular death, which represents the body's inability to adapt to the ischemic myocardial event.

Nonfatal infarction was recorded as a consistent elevation of troponin T or I, above the previously described limits, in patients whose values were negative in the first 24 hours. For patients with infarction on admission, a new peak of CK-MB ($\geq 50\%$ of the previous value and above the normal value) was necessary to define a re-infarction. Elevation of necrosis markers related to percutaneous procedure or revascularization surgery were not recorded as a new event. Refractory angina was defined as recurrent chest pain, with at least two episodes, despite the use of nitrate and double product control. Cardiovascular death was defined as sudden death or cardiovascular hospitalization followed by death.

Data Analysis

Categorical variables were expressed as a percentage. Numerical variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range in cases of

significant leak to normal distribution. The normality of the variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov statistical test. Numerical variables were compared with the unpaired Student's t-test or Mann-Whitney and categorical with the chi-square test or Fisher's exact test.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were constructed for the GRACE and SYNTAX score values to predict the outcomes of non-fatal recurrent events and cardiovascular death, with the areas below the curve (C-statistic) compared by the Hanley-McNeil test. Statistical significance was defined by $p < 0.05$. SPSS Statistical Software (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and MedCalc Software (version 12.3.0.0, Mariakerke, Belgium) were used for data analysis.

Sample Size Calculation

The sample was sized to offer statistical power for the comparison of SYNTAX C-statistics versus GRACE: to obtain 80% statistical power (one-tailed alpha of 0.05) in detecting 0.05 superiority of C-statistics (for example, 0.65 versus 0.70), it would be necessary to include 192 patients in the analysis.

Results

Sample Description

During the study, 822 patients were included in the register, wherein 370 were submitted to coronarography procedure, while 05 were excluded once they already have previous revascularization surgery. Of the 365 patients analyzed, the media of age was 64 ± 14 years old, 58% were male, 19% of whom had ST-segment elevation myocardial infarction. Coronary Disease with tri-arterial or left main coronary involvement was present in 36% of the sample.

The median of SYNTAX Score was 9 (IQR = 2,5 - 20) and GRACE's 117 (IQR = 90 -144). Analyzing the risk terciles predicted in the SYNTAX Score,¹¹ 81% of patients had a low value (0 to 22), 10% had an intermediate value (23 to 32) and only 8.5% had high value (≥ 33). Regarding the GRACE score,¹⁰ 44% had low-risk (<109), 28% had intermediate-risk (110 to 139) and 29% had high-risk (≥ 140).

The incidence of cardiovascular death during hospitalization was 4.4% (16 patients) and non-fatal ischemic events were 10.7% (39 patients). Other clinical characteristics are described in Table 1.

Outcome Predictions by Score

For death outcome, SYNTAX and GRACE scores presented discriminatory capacity, with similar c-statistic: 0,80 (95% CI: 0,70 - 0,92) and 0,89 (95% CI 0,81 - 0,96), respectively — $p = 0,019$ — Figure 1A. When the scores were divided into risk terciles, both scores showed an increase of mortality in the third tercile: respectively, 2,4%, 2,7% and 30% on SYNTAX ($P < 0,001$) and 0%, 0,9% and 12% on GRACE ($p < 0,001$) — Figure 2, panel A and B.

Regarding non-fatal recurrent events, SYNTAX score presented a predictor value (C-statistic = 0,64; 95% CI 0,55 -0,73). However, the GRACE score showed no association

Table 1 - Clinical Characteristics and sample outcomes

Clinical Characteristics	
Sample Size	365
Age (years)	64 ± 14
Male	210 (58%)
Ischemia signs in electrocardiogram	166 (46%)
Clinical presentation	
Unstable Angina	98 (27%)
Non-ST-elevation myocardial infarction	196 (54%)
ST-elevation myocardial infarction	71 (19%)
Positive troponin	232 (64%)
Tri-arterial or left main coronary	131 (36%)
Serum creatine (mg/dl)	1,0 ± 0,7
Ejection fraction < 45%	45 (13%)
Killip class > 1	51 (14%)
GRACE Score*	117 (90 – 140)
SYNTAX Score*	9 (2,5 – 20)
Cardiovascular death	16 (4,4%)
Non-fatal recurrent events	39 (11%)

NSTEMI Non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; *: variable exposed as median and interquartile range.

with this type of outcome (C-statistic = 0,50; 95% CI 0,40 – 0,61) — $p=0,027$ — Figure 1B. When the scores were divided into risk terciles, SYNTAX showed an increase in outcomes in the upper two terciles (8,4%, 22% and 22%, respectively, $p = 0,007$). However, GRACE showed no variation (9,6%, 9,3% and 13%, respectively, $p = 0,57$) — Figure 2, panels C e D.

Clinical Characteristics versus Type of outcome

Patients who evolved to death showed a tendency to higher risk clinical characteristics, compared to survivors. There was a significant difference between the two groups regarding creatinine ($3,24 \pm 2,6$ and $1,15 \pm 0,6$; $p < 0,001$), acute left ventricular failure signs (58% and 12%, $p < 0,001$) and positive troponin (100% and 72%, $p = 0,007$), with a trend in age difference, ischemic electrocardiogram and blood pressure — Table 2. Nevertheless, there wasn't any difference of those characteristics between patients who evolved with a non-fatal event versus event-free patients — Table 3.

When evaluating the death event, most of those who showed this outcome already had a tri-arterial obstructive disease and/or left main coronary involvement (81%). In the survivors, only 25% had tri-arterial or left main coronary disease, followed by 22% with obstruction of two vessels, 29% with obstruction of one vessel and 24% free of obstructive injury ($P \leq 0,01$). On those who showed non-fatal outcomes, the proportion of non-obstructive coronaropathy, one vessel obstruction, two vessels obstruction, tri-arterial/left main coronary were 7,7%, 23%, 26% e 44%, respectively, comparing to 25%, 29%, 21% and 25%, respectively, in free-event individuals ($P=0,04$)

Discussion

The present study requested a further refinement in risk prediction in patients with acute coronary syndrome (ACS). It was demonstrated how well the clinical paradigm (GRACE) as anatomical (SYNTAX) showed good capacity attributed to death, however only the anatomical model was able to predict recurrent non-fatal events. This demonstration that the scores commonly used in the clinical laboratory of patients with ACS may use a predilection for different outcomes, so far, have not been used in the literature.

It is known that anatomical extension of coronary disease is an independent predictor of plaque progression and recurrent coronary events.¹² When evaluating the same angiographic predictor model used in this cohort, a previous study with optical coherence tomography demonstrated a higher frequency of characteristics compatible with vulnerability of plaque (plaque rich in lipid content, thin-cap fibroatheroma, rupture of plaque in the culprit lesion and multiple broken plaques in the culprit vessel) in patients with ACS with a higher SYNTAX score (≥ 16) than in tertiles of the low score (< 9) and intermediate (between 9 and 16).¹³

Another study carried out in patients with ACS demonstrated that the SYNTAX score is an independent predictor of infarction recurrence, with the best SYNTAX value of 11 to predict this outcome in this population.¹⁴ In addition, the same group demonstrated that the higher the value of SYNTAX after percutaneous intervention, which was called Residual SYNTAX, there was an association with a higher occurrence of fatal and non-fatal outcomes in 30 days and 1 year, with predictive values and discriminatory accuracy similar to the baseline SYNTAX score (pre-treatment).¹⁵ Our study demonstrated that the SYNTAX score is a reasonable predictor of recurrent non-fatal events, in line with the evidence that associates the burden of atherosclerotic disease with this type of outcome.

The GRACE score is a model extensively studied in the prediction of major cardiovascular events in different ACS scenarios.¹⁶⁻¹⁸ Despite this, there is a paucity of data in the literature that assess the predictive accuracy of this score for non-fatal outcomes in isolation. Most studies are associated with combined event prediction (MACE). The clinical variables present in this model reflect the patient's degree of vulnerability to the insult presented in an ACS and, despite predicting anatomical complexity, it does not have a good predictive accuracy, according to data previously demonstrated by our group.¹⁹⁻²¹ The current study has not been able to demonstrate an association between the GRACE score and the occurrence of new non-fatal ischemic events.

From a mechanistic point of view, the difference between the findings of these scores can be interpreted through the characteristics of the variables that each one analyzes. The GRACE score uses in its composition variables related to the clinical aspect of the patient and, in a way, is associated with the potential risk of instability in a wide range of patients. However, it is not directly correlated with coronary instability, since due to its composition it is not possible to properly identify the severity of existing lesions. On the other hand, the SYNTAX score, used as the anatomical paradigm, is

Original Article

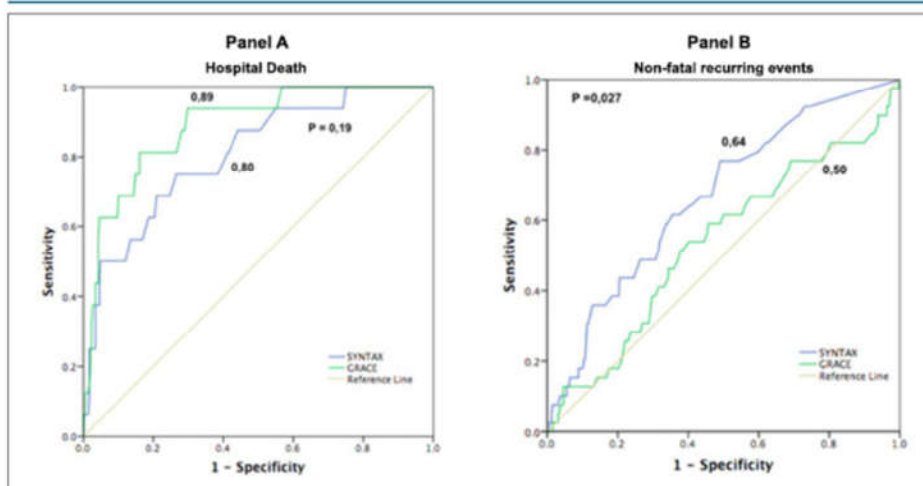


Figure 1 – C-statistic of cardiovascular death prediction and non-fatal recurrent events, evidencing the accuracy of each score in relation to the type of outcome.

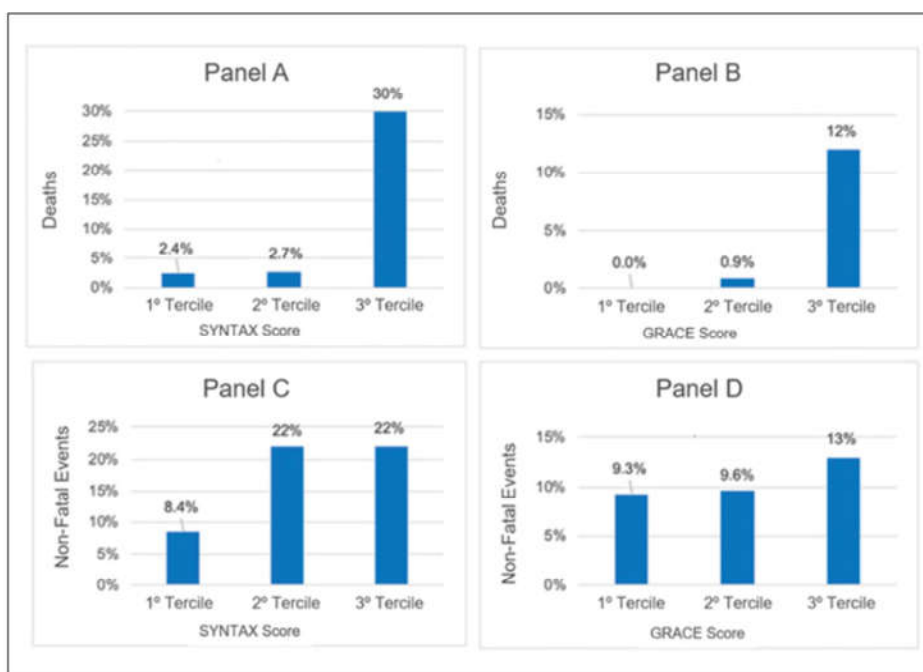


Figure 2 – Outcome distribution by tertiles of the SYNTAX and GRACE scores. A value of $p < 0.001$ was shown in Panel A; $p < 0.001$ on Panel B; $p = 0.007$ on Panel C; and $p = 0.565$ on Panel D.

Table 2 - Comparing Clinical Characteristics between patients who died versus those who survived the event

Variables	Death	Survival	p value
Sample Size	19	346	
Age	78 ± 10	63 ± 13	< 0,001
Systolic Arterial Hypertension	139 ± 32	153 ± 28	0,06
Heart rate	89 ± 20	79 ± 18	0,03
Creatine	3,24 ± 2,6	1,15 ± 0,6	<0,001
Killip > 1	9 (48%)	42 (12%)	<0,001
Positive Troponin	19 (100%)	248 (72%)	0,007
Ischemic ECG	10 (53%)	116 (34%)	0,08

Table 3 - Comparison of clinical characteristics between patients who presented non-fatal outcome Versus those free of outcomes

	Outcome	No Outcome	p Value
Sample Size	39	346	
Age	68 ± 13	64 ± 13	0,05
Systolic Arterial Hypertension	159 ± 30	152 ± 28	0,15
Heart Rate	74 ± 19	80 ± 18	0,06
Creatine	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,7	0,058
Killip > 1	5 (13%)	46 (14%)	0,82
Positive Troponin	30 (77%)	237 (73%)	0,58
Ischemic ECG	16 (41%)	110 (34%)	0,36

based precisely on the severity of existing coronary lesions and manages to fill the gap left by the previous score. In addition, new coronary events (ACS recurrence) potentially influence the prediction of mortality, since infarction causes death. On the other hand, cardiovascular death as an initial event could not influence the occurrence of a subsequent recurrent event. This obvious observation reinforces the logic of our results that when recurrent events are predicted, death is also (SYNTAX score), but the prediction of death due to a cardiac insult does not guarantee prediction of recurrent ischemic events (GRACE score). It is a hypothesis-generating study, which evidenced an eventual need to discriminate the outcomes resulting from an ACS, defining a practical utility for the clinical and anatomical predictive models. The use of combined outcomes has emerged in large registries and clinical trials to address potential limitations of statistical power, however this method establishes the same weight for different outcomes, not distinguishing the relative significance of each one.²² The practical implications of this study lie in the need to assess, within the clinical-anatomical context, the isolated probability of different outcomes, in addition to recognizing the limited knowledge of clinical data in predicting recurrent coronary events. This could influence the decision-making process for the treatment of patients with ACS, where the initial clinical risk usually dictates the magnitude of the treatment. This study refutes this practice, because in the face of an individual with low GRACE, there would still be the possibility of a high angiographic risk. Thus, a global event prediction, taking into account complementary predictor models and a predilection for different outcomes, is the best way for an adequate risk stratification.

The main limitation of this study is its sample size, which may be subject to type II error. In addition, although we use two scores frequently used in clinical practice, it would still be interesting to have a comparative assessment of the other clinical and anatomical scores for the prediction of different outcomes, from the perspective of the anatomical and clinical paradigms.

Conclusion

In conclusion, the present study indicates that anatomical data contribute to the prediction of recurrent non-fatal events and cardiovascular death in ACS. On the other hand, clinical data are able to predict death, but do not influence the likelihood of non-fatal outcomes.

Author contributions

Conception and design of the research: Viana MS, Correia VCA, Correia LCL; Acquisition of data: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM; Analysis and interpretation of the data: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO; Statistical analysis: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM, Correia LCL; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, Kertzman LQ, Melo MV, Noya-Rabelo MM, Correia LCL.

References

- Kennedy RL, Harrison RF. Identification of patients with evolving coronary syndromes by using statistical models with data from the time of presentation. *Heart*. 2006;92(2):183–9.
- Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan M V., Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1219–30.
- Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098–104.
- Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klavaren D V., Bourantas C V., Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: Insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423–32.
- Farooq V, Van Klavaren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639–50.
- Viana M dos S, Lopes F, Cerqueira Junior AM dos S, Suerdieck JG, Silva AB da, Silva ACB da, et al. Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):527–32.
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930–7.
- Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331–6.
- Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219–27.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
- Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276–87.
- Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143–9.
- Saka K, Hibi K, Kozuma K, Maejima N, Okada K, Matsuzawa Y, et al. Relation Between the SYNTAX Score and Culprit Vessel Vulnerability in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2015 Apr;8(4):496–8.
- Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389–97.
- Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165–74.
- Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
- Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: A review. *Am Heart J*. 2013;165(4):441–50.
- D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Scuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507–14.
- Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino M, Garcia G, Maraux M, et al. Acurácia dos escores GRACE e TIMI na predição da gravidade angiográfica da síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(3):818–24.
- Lacerda YF, Bagano GO, Correia VCA, Lopes FOA, Souza TMB, Fonseca LL, et al. Low accuracy of the grace score for anatomic stratification of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. In: European Society of Cardiology Congress, August 2018, Munich-Germany. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl):763–4.
- Avci BK, İkitimur B, Tok OO, Cimci M, Erturk E, Omar TB, et al. The role of GRACE score in the prediction of high-risk coronary anatomy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2015;73(8):592–7.
- Armstrong PW, Westerhout CM. Composite End Points in Clinical Research: A Time for Reappraisal. *Circulation*. 2017;135(23):2299–307.

6.3 Artigo submetido: Lack of Accuracy of the GRACE score to Predict Coronary Anatomy in Acute Coronary Syndromes

Title

Lack of Accuracy of the GRACE score to Predict Coronary Anatomy in Acute Coronary Syndromes

Authors: Mateus dos Santos Viana ^{1,2} MD, Thomaz Emanuel Azevedo Silva ¹, Gabriela Oliveira Bagano ¹ MD, Bruna de Sá Barreto Pontes ¹, Milton Henrique Vitoria de Melo ¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras ¹ MD, Andre Costa Meireles ¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes ¹, Andre Luiz Freitas de Oliveira Junior ¹, João Vitor Miranda de Oliveira Porto ¹, Vitor Calixto de Almeida Correia ¹ MD and Luis Claudio Lemos Correia ^{1,3,4} MD PhD.

Affiliations

¹ Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil.

² Federal University of Bahia, Cardiovascular Interventional Unit, University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador, Brazil.

³ Director, Center of Evidence Based Medicine – Bahiana, Salvador, Brazil.

⁴ Editor-in-Chief, Journal of Evidence-Based Medicine – Bahiana, Salvador, Brazil.

Disclosures: The authors declare no conflict of interest to the contents of this paper

Funding: None

Corresponding author: Luis Claudio Lemos Correia

Bahiana School of Medicine and Public Health – Princesa Leopoldina Av., 9/402. Zip code: 40050-420, Salvador, BA – Brazil.

Phone: +55 71 3276 - 8200.

E-mail: luisclcorreia@gmail.com

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery disease, coronary angiography, clinical decision rules, cardiology.

Word count: 2216

ABSTRACT

Introduction: Coronary anatomy is one of the strongest risk predictors in Acute Coronary Syndromes (ACS), which justifies early coronary angiography. Diagnostic scores for predicting outcomes are usually superior to clinical judgment. Despite being validated for prognosis, the GRACE score has been used to discriminate patients with high or low probability of anatomical severity. **Objective:** To test the hypothesis that the GRACE score actually predicts anatomical severity. **Methods:** The study was carried out by assessing consecutive patients with ACS who underwent invasive angiography. Severe anatomical disease was defined as obstructive involvement ($\geq 70\%$ in diameter) in (1) left main coronary artery or (2) double or triple vessel disease involving proximal left anterior descending artery or (3) subocclusion. The GRACE score was evaluated under numerical and dichotomous tests. **Results:** A total of 733 patients were evaluated, aged 63 ± 14 years, 61% male and GRACE score of 119 ± 37 . Obstructive coronary disease was observed in 81% of the patients, classified as one, two or three vessel disease, or left main coronary artery involvement in 28%, 23%, 26% and 4%, respectively. The area under the ROC curve of the GRACE score was 0.65 (95% CI = 0.61 - 0.69) for predicting severe disease. The cutoff point below which the first GRACE tertile is defined (109) was used to dichotomize low-risk (N = 318) and medium-high-risk (N = 415) samples. This standard definition of intermediate-high risk by the GRACE score (> 109) revealed sensitivity of 67% in detecting severe anatomy (95% CI = 61% - 72%) and specificity of 50% (95% CI = 46% - 55%), resulting in positive likelihood ratio of 1.3 (95% CI = 1.2 - 1.5) and negative likelihood ratio of 0.66 (95% CI = 0.55 - 0.80). There was a weak correlation between GRACE and anatomical scores such as SYNTAX ($r = 0.36$, $P < 0.001$) and Gensini ($r = 0.36$, $P < 0.001$). **Conclusion:** Despite statistical association with extent of anatomical coronary disease, the GRACE Score is not accurate to predict severity of disease before coronary angiography.

INTRODUCTION

The prognosis of acute coronary syndromes (ACS) varies according to clinical and anatomical characteristics¹. Probabilistic risk scores are used to assess prognosis based on clinical data, and their results usually guide the selection of patients better suited for invasive strategy, in which coronary anatomy is assessed early. However, clinical risk scores are not well established as predictors of coronary disease's anatomical severity.

Among existing models, the GRACE score is the most accurate for prognosis, being a reliable predictor of death during hospitalization and after 6 months of discharge in patients with ACS². Previous studies indicated positive correlation between the GRACE score and angiographic scores^{3,4}, although a comprehensive analysis of its accuracy for severe coronary anatomy had not been carried out before.

The present study aims beyond correlation and evaluates the accuracy of the GRACE score regarding the severity of ACS.

METHODS

Research design

This is a cross-sectional diagnostic study, derived from prospective registry of ACS.

Sample selection

All patients admitted to the coronary care unit with a diagnosis of ACS from July 2007 to December 2017 were included in a Registry of Acute Coronary Syndromes. The criteria for inclusion was defined as typical chest discomfort at rest in the last 48 hours, associated with at least one of the following: positive myocardial necrosis marker, defined by troponin T ≥ 0.01 $\mu\text{g/L}$ or troponin I > 0.034 $\mu\text{g/L}$, which correspond to values above the 99 percentile^{5,6}, ischemic electrocardiographic changes, consisting in T wave inversion (≥ 0.1 mV) or transient ST segment depression (≥ 0.05 mV) or coronary artery disease previously documented, defined by a myocardial infarction history or previous angiography showing coronary obstruction $\geq 50\%$. For the present analysis, only patients who underwent invasive coronary angiography during hospitalization were selected. Exclusion criteria were previous revascularization surgery or a patient's refusal to participate in study.

The protocol is in accordance with the Declaration of Helsinki⁷, was approved by the Institution's Research Ethics Committee of a tertiary hospital under approval number 3.994.711

of April 28, 2020 and the research cohort is registered in the National Council for Scientific and Technological Development–CNPQ (dgp.cnpq.br/dgp/espelhogrupo/0778991926507817).

Anatomical definitions

Obstructive coronary artery disease was defined as stenosis $\geq 70\%$ in any epicardial coronary artery or obstruction $\geq 50\%$ in left main coronary artery. Severe anatomical disease was defined as obstructive involvement ($\geq 70\%$ in diameter) in (1) left main coronary artery or (2) double or triple vessel disease involving proximal left anterior descending artery or (3) obstruction $\geq 95\%$ in any proximal arterial segment.

All patients underwent a coronary anatomy analysis by an experienced interventional cardiologist, blind to treatment modality and clinical condition, who measured the number of vascular territories, categorized severe anatomy and quantified coronary disease extent by using different angiographic scores: modified Gensini, Friesinger, proximal disease score, Duke Jeopardy and SYNTAX.

Gensini score⁸ assesses 28 coronary segments, according to CASS map^{9,10}, which is scored according to their anatomical relevance (ranging from 0.5 to 5) multiplied by a factor relating to maximum obstruction degree in diameter (0 - 25% = 2; 26% - 50% = 4; 51% - 75% = 8; 76% - 90% = 16; 91% - 99% = 32; 100% = 64 points).

Friesinger score¹¹ uses a simpler sum of 0 to 15, from three main coronary arteries being quantified from 0 to 5 (0 - without angiographic abnormalities; 1 - diameter irregularities with obstruction < 29%; 2 - localized obstruction with 30 - 68%; 3 - multiple or diffuse obstructions of 30 - 68% in diameter; 4 - luminal obstruction between 69 - 100%, without proximal involvement and 5 - total proximal segment obstruction).

Proximal disease score⁸ ranges from 1 to 7 points, with vessels with diameter reduction $\geq 70\%$ being graded as: 1 - not compromised proximal segment; 2 - 1 proximal right coronary artery segment or circumflex artery affected; 3 - proximal anterior descending artery segment affected; 4 - both proximal involvement of right and circumflex coronary arteries; 5 - proximal anterior descending artery involvement and one of right or circumflex coronary arteries; 6 - Any left coronary trunk segment involvement; 7 - proximal three vessels involvement, with or without left main coronary artery involvement.

Duke Jeopardy¹² angiographic score assesses vessels with > 75% obstruction in diameter, using a previously described¹³ six-segment coronary grading system to estimate myocardial mass at risk. Establishing two points for each segment, the total can vary from 0 to 12 points.

Lastly, SYNTAX¹⁴ score, which assesses each coronary with a diameter ≥ 1.5 mm and obstruction $\geq 50\%$ following a previously described tutorial¹⁴, considering angiographic parameters such as location of lesion and number of affected vessels, presence of bifurcation lesion in coronary ostia, total artery occlusion, time of occlusion, collateral circulation, lesion extent, presence of thrombi, significant tortuosity, excessive calcification and diffuse disease.

GRACE Score calculation

The GRACE score was calculated using clinical data from patients' presentation in the emergency department, such as electrocardiographic records in the first 6 hours of hospital, troponins measurements in the first 12 hours of care and first serum creatinine. Myocardial marker of necrosis was defined as troponin T ≥ 0.01 $\mu\text{g/L}$ or troponin I ≥ 0.034 $\mu\text{g/L}$, that is, above the 99 percentile^{5,6}.

In summary, the GRACE score consists of eight variables: five of them are semi-quantitative, i.e. different weights for each age group, systolic blood pressure, heart rate, plasma creatinine and Killip class; three of them are dichotomous (ST segment depression, myocardial necrosis marker elevation, cardiac arrest at admission). The final score can vary from 0 to 372¹⁵, being the cutoff < 109 for low risk and ≥ 109 for medium/high risk.

Statistical Analysis

The association of GRACE with anatomical severity was assessed by Spearman's and Pearson's correlation tests, according to normal distribution of the scores. Linear regression was used to demonstrate the influence of GRACE score in coronary disease extent. The Kruskal-Wallis test was used to compare score values between the groups divided according to GRACE tertiles.

The predictive accuracy of risk scores concerning the presence of CAD or severe anatomy was tested with the receiver-operating characteristics (ROC) curve. Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios and positive and negative predictive values were also described. The sample size required for correlation analysis was estimated considering a minimum correlation coefficient of 0.25 and an alpha of 0.05. A sample of 96 patients would be enough to provide 80% statistical power in rejecting the null hypothesis of $r < 0.25$. All patients consecutively present in the registry who met inclusion criteria were selected, with no voluntary choice of individuals, making a sample size much larger than estimated.

Statistical analyses were carried out using SPSS (Statistical Package for Social Sciences v. 21.1) and WinPepi (Copyright J.H. Abramson, August 23, 2016; version 11.65).

RESULTS

Sample Characteristics

Out of a total of 1103 patients included in the Registry, 975 patients (88%) underwent invasive coronary angiography. From these, 101 patients who had had previous myocardial revascularization surgery and 141 patients whose diagnostic test had not been properly recorded for analysis were excluded. The study sample therefore consisted of 733 patients aged 63 ± 14 years, 61% male and 33% with history of CAD (Table 1). Non-ST elevation acute myocardial infarction (50%) was the most common ACS presentation, followed by unstable angina (26%) and ST-elevation myocardial infarction (24%). The GRACE score has a median of 115 (IIQ 92 – 140). As outcomes, 3% of individuals had recurrent non-fatal infarction during hospitalization, and 4% had cardiovascular death (Table 2). Obstructive coronary disease was present in 81% of the patients, and 41% presented severe anatomy, with similar 1, 2, or 3 - vessel disease proportion, (28%, 23% and 26%, respectively). The median of SYNTAX score was 10 (IIQ 4 - 21) and for the Gensini score it was 114 (IIQ 72 - 170) (Table 3).

Correlation of GRACE score with anatomical severity of disease

A weak correlation between the GRACE score and the SYNTAX score ($r = 0.36$; $P < 0.001$) or Gensini ($r = 0.36$; $P < 0.001$) was found, with an intercept of - 1.85 and a regression coefficient of 0.12 for SYNTAX and intercept values of 37 and regression coefficient of 0.79 for Gensini (Figure 1). Other anatomical variables show the same strength of association, as shown in Table 4.

Accordingly, the extent of coronary disease increased with tertiles of the GRACE score in a moderate fashion. The SYNTAX score had medians of 7 (IIQ 0 - 14), 12 (IIQ 6 - 21) and 17 (IIQ 7 - 27), in the first, second and third tertiles (Figure 2A) respectively ($P < 0.001$), while the Gensini score had medians of 97 (IIQ 62 - 135), 122 (IIQ 85 - 174) and 122 (IIQ 85 - 174) (Figure 2B), respectively ($P < 0.001$).

Accuracy of the GRACE score for anatomical severity of CAD

The GRACE score has a modest discriminatory capacity in detecting severe anatomy, with an area under the ROC curve (Figure 3) of 0.65 (95% CI 0.60 - 0.69; $P < 0.001$). The prevalence of severe anatomy according to tertiles of this score was respectively 32%, 41% and 59% ($P < 0.001$).

Accuracy of traditional GRACE's cut-off points proved to be weak for predicting severe anatomy. The cut-off point below which the first tertile of GRACE score (109) is defined was used to dichotomize the sample at low risk ($N = 318$) and medium-high risk ($N = 415$). This criteria showed sensitivity of 67% to detect severe anatomy (95% CI = 61% - 72%) and specificity of 50% to identify patients without severe anatomy (95% CI = 46% - 55%), resulting in a positive likelihood ratio of 1.3 (95% CI = 1.2 - 1.5) and a negative likelihood ratio of 0.66 (95% CI = 0.55 - 0.80), which were insufficient to satisfactorily increase or decrease the pretest probability of severe anatomy. Accordingly, the positive predictive value of $GRACE \geq 109$ was 48% (95% CI = 45% - 52%), and the negative predictive value of $GRACE < 109$ was 68% (95% CI = 64% - 72%) for severe anatomy.

DISCUSSION

This study indicates that the accuracy of the GRACE score for anatomical severity of CAD is modest. Coronary anatomy was analyzed both quantitatively, expressed in the form of angiographic scores, and qualitatively, defined as severe anatomy. In the former analysis, despite a linear association between angiographic and the GRACE scores, the correlation coefficient was weak. In accordance, there was a small area under the curve of GRACE to predict severe anatomy.

Previous studies^{3,4} concluded in favor of GRACE's ability to predict coronary anatomy, but they solely based this conclusion on correlation analysis. This predictive value of the GRACE score was contested in a previous publication of preliminary findings. The present study confirms those preliminary findings¹⁶ with much greater depth, based on a sample seven times larger and more detailed coronary anatomy analyses, in addition to having determined the ROC curve, sensitivity, specificity and likelihood ratios and a categorization in risk groups using the traditional cut-off points of the score².

The GRACE scoring system is based on multivariate models that integrate elements from medical history, admission ECG and biochemical myocardial necrosis evidence. This score is not intended to identify coronary artery disease extent and complexity, but its use as a predictor to determine the need for invasive stratification by coronary angiography is widespread, possibly based on a false premise that association equals accuracy.

A possible explanation for the modest accuracy of GRACE for anatomic prediction comes from the fact that anatomical disease extent represents only one of many severity determinants in a complex multivariate model, typical of most biological systems¹⁶. The GRACE model was generated and validated to predict mortality, but this outcome depends, mostly, on an individual's susceptibility to ACS (age, fragility, comorbidities) and not only on ischemia burden. Secondly, the manifestation of myocardial infarction severity, clinically expressed by Killip's classification, serum troponin levels, ECG wall extent and echocardiogram among other clinical data, are more dependent on variables such as time from onset of symptoms to reperfusion, reperfusion success and extent of myocardium affected by the artery related to the event than on atherosclerotic disease burden per se¹⁷⁻²³.

A further remarkable aspect of this study is a linear association tested with a large number of angiographic scores, all pointing to the same direction. It is widely accepted that a positive correlation is not enough to ensure satisfactory accuracy. This should be evaluated by measures that identify unhealthy and healthy individuals, such as sensitivity and specificity, respectively. Furthermore, accuracy involves the concepts of positive and negative likelihood ratios, which in turn increases or decreases the pretest probability of a certain condition such as severe coronary anatomy. The results confirm a positive association of the GRACE score with coronary disease extent but demonstrate no satisfactory accuracy to predict such outcome.

A limitation of the study, to be covered in further research, was a selection bias for patients who underwent coronary angiography, to the exclusion of patients with lower risk or probable lesser disease extent.

CONCLUSION

Based on the largest sample and set of data analyzed so far, this study indicated that the GRACE score is not an accurate tool to satisfactorily predict the extent of coronary disease in patients with ACS. The utility of this score in clinical reasoning should be limited to estimate risk in prognostic evaluations.

REFERENCES

- 1 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 Aug 16;284(7):835-42.
- 2 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.
- 3 Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, Vatan MB, Keser N, Akdemir R, Gunduz H. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. 2014. *Journal of Cardiology*, 63(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.06.017>.
- 4 Saha T, Khalequzzaman M, Akanda MAK, Saha S, Tushar AZ, Ahmed R, Ullah M. (2015). Association of GRACE Risk Score with Angiographic Severity of Coronary Artery Disease in patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovascular Journal*, 8(1), 30–34. <https://doi.org/10.3329/cardio.v8i1.24765>.
- 5 Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7.
- 6 Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
- 7 Review, C., Communication, S., & Principles, G. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81(3), 14–18. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199241323.003.0025>.
- 8 Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66. (20).
- 9 Investigators CP. PATHOPHYSIOLOGY AND NATURAL HISTORY Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.
- 10 Investigators CP, Associates T. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Comparability of entry characteristics and survival in randomized patients and nonrandomized meeting randomization criteria. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1984 Jan;3(1):114-28. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80437-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80437-4).

- 11 Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1970;83:78-92.
- 12 Calliff RM, Phillips HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1985;5(5):1055-63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80005-X).
- 13 Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. I. Relation to angiographic extent of coronary disease and to remote myocardial infarction. *Br Heart J* 1977;39:733-739.
- 14 Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-227.
- 15 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al.; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
- 16 Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino M, Garcia G, Maraux M, et al. Accuracy of the GRACE and TIMI scores in predicting the angiographic severity of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99: 818-24.
- 17 Simoons ML, Serruys PW, Van den Brand M et al., for the working group on thrombolytic therapy in acute myocardial infarction of the Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-28.
- 18 The I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
- 19 Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-391.
- 20 Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, van den Brand M, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:729-42.
- 21 Mathey DG, Rodewald G, Rentrop P, Leitz K, Merx W, Messmer BJ, Rutsch W, Bticherl ES: Intracoronary streptokinase thrombolytic recanalization and subsequent surgical bypass of remaining atherosclerotic stenosis in acute myocardial infarction: complementary combined approach effecting reduced infarct size. preventing reinfarction, and improving left ventricular function. *Am Heart J* 102: 1194. 1981.
- 22 Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. (1994). Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity

- results from all randomised trials of more than 1000 patients. *The Lancet*, 343(8893), 311–322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91161-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91161-4).
- 23 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. (2003). Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 361(9351), 13–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12113-7).

Table 1 – Clinical characteristics of the sample.

Characteristic	N
Sample size	733
Age (years)	63 ± 14
Male	446 (61%)
BMI (kg/m ²)	27 ± 7
Systemic arterial hypertension	546 (75%)
Diabetes mellitus	252 (34%)
Dyslipidemia	444 (61%)
Current smoking	82 (11%)
Family history of CAD	245 (33%)
Previous CAD	242 (33%)
Previous CVA	57 (8%)
Previous infarction	151 (21%)
Previous peripheral vascular disease	41 (6%)
ACS presentation	
STEMI	180 (24%)
NSTEMI	364 (50%)
Unstable angina	189 (26%)
GRACE score	119 ± 37
Non-fatal infarction	21 (3%)
Cardiovascular death	31 (4%)

BMI – body mass index, *CAD* – coronary artery disease, *CVA* – cerebrovascular accident, *ACS* – acute coronary syndromes, *STEMI* – ST-elevation myocardial infarction, *NSTEMI* – non-ST elevation myocardial infarction, *GRACE* – global registry of acute coronary events.

Table 2 – Laboratorial characteristics and diagnostic tests of the sample.

Characteristic	N
Sample size	733
Ischemic changes in ECG	342 (47%)
Positive troponin	422 (58%)
Killip classification > 1	102 (14%)
Serum level of Pro-BNP	401 (115 – 1235)
Serum creatinine on admission (mg/dL)	0.90 (0.80 – 1.10)
Clearance of creatinine (ml/min)	88 (63 – 116)
Hemoglobin on admission (g/dL)	13.8 ± 1.7
Blood glucose on admission (mg/dL)	120 (99 – 183)
LDL – cholesterol (mg/dL)	105 ± 41
HDL – cholesterol (mg/dL)	41 ± 12
Triglycerides (mg/dL)	155 (90 – 178)

ECG – electrocardiogram at rest, *BNP* – brain natriuretic peptide, *LDL* – low density lipoprotein, *HDL* – high density lipoprotein.

Table 3 – Coronary anatomy pattern of the sample.

Anatomic pattern	N
Compromised vascular territories	
No significant obstructions	138 (19%)
Uniarterials	203 (28%)
Biarterials	165 (23%)
Triarterial pattern	191 (26%)
Left coronary trunk obstruction	29 (4%)
Two or three proximal segments compromised	102 (14%)
Proximal Arterial Segments score	1 (1 – 3)
Duke Jeopardy score	5.2 ± 3.8
Friesinger score	7.6 ± 3.9
Modified Gensini score	114 (72 – 170)
SYNTAX score	10 (4 – 21)

Table 4 – Correlation between GRACE score and angiographic data.

Anatomic score	Inclination (β)	Intercept (α)	Correlation (r)	P
Number of arteries	0.008	0.73	0.26	< 0.001
Number of proximal segments	0.007	0.30	- 0.35	< 0.001
Proximal Arterial Segments score	0.015	0.34	0.33*	< 0.001
Duke Jeopardy score	0.034	1.17	0.33	< 0.001
Friesinger score	0.034	3.56	0.33	< 0.001
Modified Gensini score	0.780	38.04	0.36*	< 0.001
SYNTAX score	0.12	1.52	- 0.36*	< 0.001

* Spearman's correlation coefficient was calculated for variables with non-normal distribution. Other coefficients were obtained using Pearson's test.

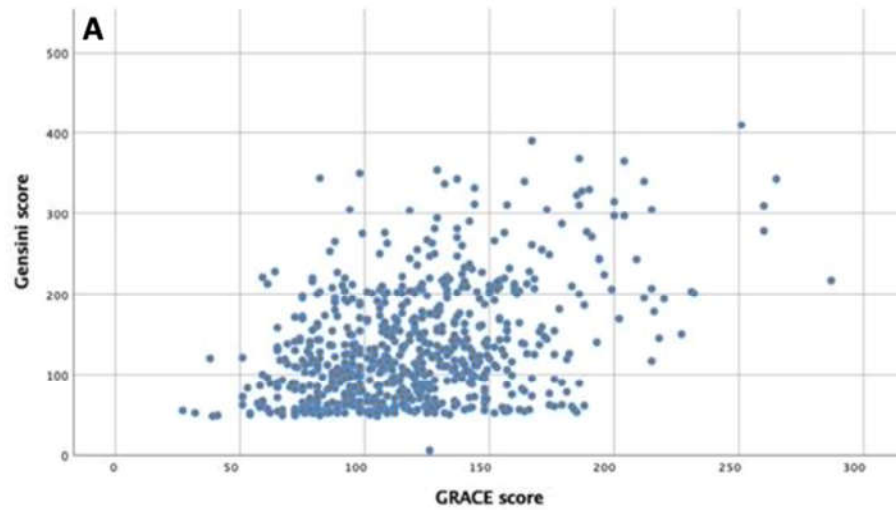
Table 5 – Accuracy of GRACE score to predict severe anatomy.

Criterion	Severe anatomy (CI 95%)
Sensitivity	67% (61% – 72%)
Specificity	50% (46% – 55%)
Positive likelihood ratio	1.3 (1.2 – 1.5)
Negative likelihood ratio	0.66 (0.55 – 0.80)
Positive predictive value	48% (45% – 52%)
Negative predictive value	68% (64% – 72%)

FIGURES

Figure 1 – Correlation of GRACE score with angiographic severity according to Gensini (Panel A) and SYNTAX (Panel B) scores.

$r = 0.36$ (Spearman's correlation coefficient), $P < 0.001$



$r = 0.36$ (Spearman's correlation coefficient), $P < 0.001$

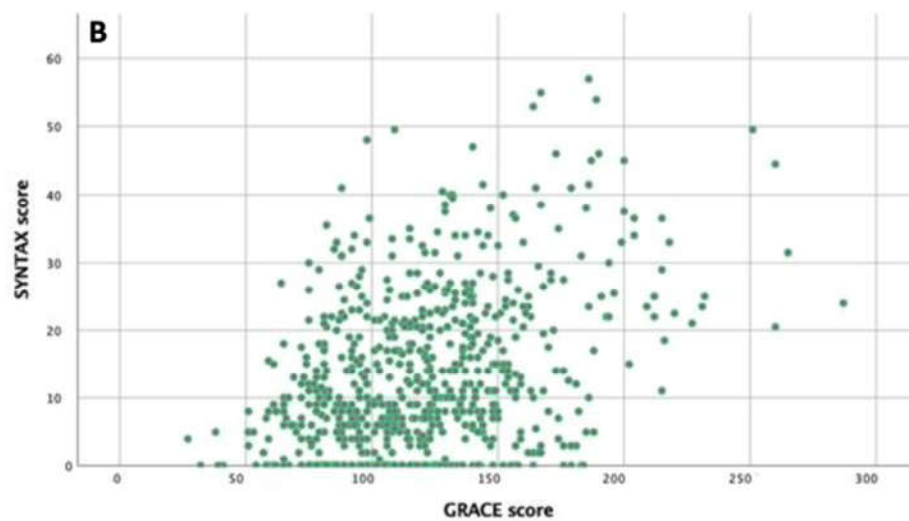


Figure 2 – Comparison of angiographic severity in ACS between the respective tertiles of GRACE score according to SYNTAX (Panel A) and Gensini (Panel B) scores.

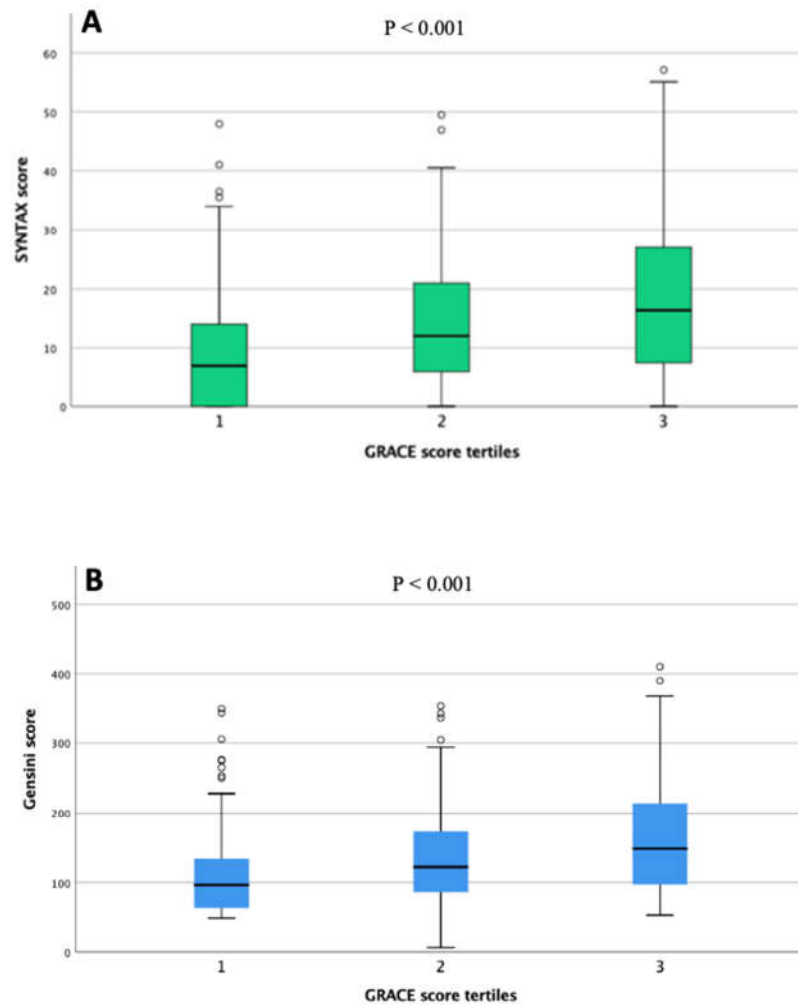
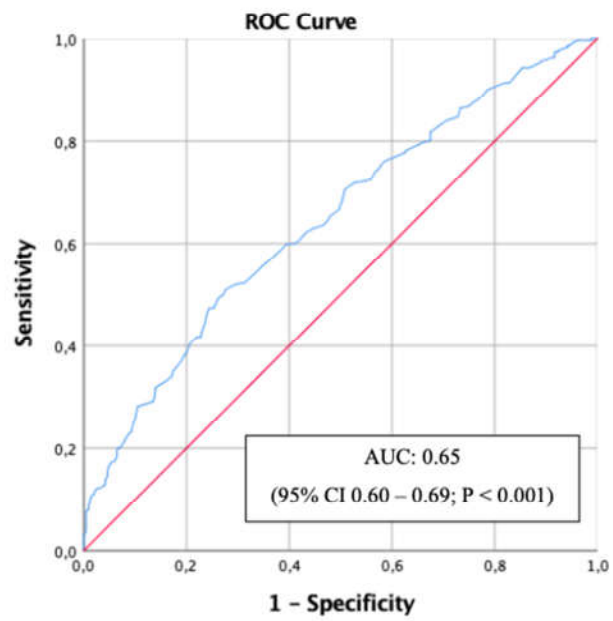


Figure 3 – Predictive accuracy of GRACE score for severe anatomy in ACS.



6.4 Artigo submetido: Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (“MINOCA”): a mild spectrum of atherosclerotic disease or a different nosological entity?

Title:

Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (“MINOCA”): a mild spectrum of atherosclerotic disease or a different nosological entity?

Mateus dos Santos Viana ^{1,2} MD, Vitor Calixto de Almeida Correia ¹ MD, Bruna de Sá Barreto Pontes ¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva ¹, Gabriela Oliveira Bagano ¹ MD, Milton Henrique Vitoria de Melo ¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras ¹ MD, Andre Costa Meireles ¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes ¹, Andre Luiz Freitas de Oliveira Junior ¹, João Vitor Miranda de Oliveira Porto ¹ e Luis Claudio Lemos Correia ^{1,3,4} MD PhD.

Affiliations

¹ Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil.

² Federal University of Bahia, Cardiovascular Interventional Unit, University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador, Brazil.

³ Director, Center of Evidence Based Medicine – Bahiana, Salvador, Brazil.

⁴ Editor-in-Chief, Journal of Evidence-Based Medicine – Bahiana, Salvador, Brazil.

Disclosures: The authors declare no conflict of interest to the contents of this paper

Funding: None

Corresponding author: Luis Claudio Lemos Correia

Bahiana School of Medicine and Public Health – Princesa Leopoldina Av., 9/402. Zip code: 40050-420, Salvador, BA – Brasil

Phone: +55 71 99971-1032.

E-mail: luis.correia@bahiana.edu.br

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction/diagnosis, coronary angiography, non-obstructive coronary artery disease, MINOCA.

Word count: 2681

Abstract

Background: The term MINOCA was coined to characterize myocardial infarction without obstructive coronary lesions. However, it is unclear whether the predominant mechanism of MINOCA is atherosclerotic plaque instability or another nosological entity.

Objective: To explore the hypothesis that MINOCA represents a different clinical entity from traditional infarction, which would be indicated by a lower atherosclerotic risk factor burden.

Methods: Consecutive patients admitted for acute myocardial infarction and no clinical evidence of imbalance between myocardial oxygen supply and demand were classified according to invasive coronary angiography as MINOCA (no stenosis \geq 50%) or non-MINOCA. Atherosclerotic factors were compared between the groups and tested as independent predictors of MINOCA by logistic regression.

Results: From a total of 544 myocardial infarction patients who underwent coronary angiography, 73 were classified as MINOCA (prevalence 13%, 95% CI: 11% - 16%). Of the 23 variables tested, 20 were similar between the groups. The only 3 variables that presented a difference between MINOCA and non-MINOCA were female sex (58% vs. 32%, $p < 0.001$), diabetes (25% vs. 36%, $p = 0.06$), and HDL-cholesterol (47 [SD, 16] mg/dL vs. 41 [SD, 11] mg/dL, $p = 0.004$). In multivariate analysis, MINOCA remained negatively associated with diabetes (OR 0.48; 95% CI 0.25 - 0.90) and positively associated with HDL-cholesterol (OR 1.03, 95% CI 1.004 - 1.05) and female sex (OR 2.57, 95% CI 1.44 - 4.58). Furthermore, the mean Framingham scores did not differ between the MINOCA and obstructive disease groups (8.3 ± 4.4 vs. 9.1 ± 4.4 ; $p = 0.20$).

Conclusion: MINOCA is associated with a significant atherosclerotic risk factor burden, similar to that of myocardial infarction with obstruction. This lack of evident contrast between the groups regarding etiological factors and the scarcity of independent discriminators suggest that MINOCA is part of the spectrum of unstable atherosclerotic disease, rather than a distinct nosological entity.

Introduction

Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) is defined as the presence of traditional infarction criteria with no obstructive disease found in coronary angiography. Its reported prevalence is approximately 8% among patients with acute coronary syndrome (ACS)¹⁻³.

There are a myriad of non-atherosclerotic causes of myocardial injury, such as spasm, thromboembolism, dissection, microvascular dysfunction, myocarditis, stress cardiomyopathy, and myocardial damage secondary to an imbalance in oxygen supply and demand⁴⁻⁸. These etiological possibilities suggest that the infarction mechanism is not atherothrombotic when obstructive coronary disease is not present. On the other hand, it is known that most infarctions result from instability of non-obstructive atherosclerotic plaque, which occasionally cannot be detected by luminography. Thus, the hypothesis that non-atherosclerotic mechanisms are a predominant cause of MINOCA should be further explored.

Therefore, the objective of the present study was to test the hypothesis that MINOCA represents a different nosological entity from traditional infarction, which would be suggested by an evident gradient of risk factors for atherosclerosis between the two entities and the identification of strong independent discriminators. To this end, the clinical characteristics of MINOCA and traditional infarction were compared in an acute coronary syndromes registry, which includes infarction patients without secondary causes.

Methods

Population Selection

Individuals admitted to the cardiovascular intensive care unit of a tertiary hospital between July 2007 and November 2017 who were diagnosed with acute coronary syndromes (RESCA Registry) were consecutively selected. The inclusion criterion for this registry is precordial discomfort at rest in the last 48 hours, no situations of increased myocardial demand or systemic conditions of reduced myocardial oxygen supply, and at least one of two objective measures: elevated serum myocardial necrosis markers (troponin T ≥ 0.01 $\mu\text{g/L}$ or troponin I > 0.034 $\mu\text{g/L}$; which correspond to values above the 99th percentile^{9,10}), and/or ischemic electrocardiogram changes (T-wave inversion ≥ 1 mm or ST deviation ≥ 0.5 mm). For the present analysis, only myocardial infarction patients who underwent coronary angiography during treatment were included. Individuals who declined to participate in the registry, who received thrombolytic therapy prior to angiography, or who had undergone a previous surgical myocardial revascularization procedure were excluded.

The protocol was conducted in accordance with the Helsinki Declaration¹¹ and was approved by the institution's Research Ethics Committee. All patients provided written informed consent. This observational study did not interfere in the diagnosis or therapy of the participants.

Definition of MINOCA

MINOCA was defined as a change in troponin compatible with type 1 acute myocardial infarction (AMI) criteria^{1,3} with no obstructive lesion $\geq 50\%$ of the luminal diameter¹². The analysis was performed by a single interventional cardiologist, blind to the outcomes and initial diagnosis of ACS. AMI is defined as myocardial injury with

clinical evidence of acute ischemia and troponin values above the 99th percentile. Type 1 AMI is characterized by pathological Q waves on electrocardiogram, visually evident myocardial loss, a new change in segmental mobility consistent with ischemic causes, or imaging results suggestive of plaque instability, with thrombus on angiography or autopsy¹.

Etiological predictors of MINOCA

The following data were collected from individuals diagnosed with ACS: previous pathological history (emphasis on the occurrence of coronary disease), classic risk factors for coronary artery disease (CAD), and physical examination variables. Laboratory tests were also performed at admission, including variables not associated with the extent of myocardial damage that are more present in the obstructive etiology of infarction, being a consequence of the severity of the insult rather than the etiology of the ischemic process.

Extent of Coronary Disease

The coronary anatomy of all patients was analyzed by an experienced interventional cardiologist, blinded to the treatment modality, clinical condition and outcomes, who quantified the extent of coronary disease using the Gensini and Friesinger scores¹³, which can quantify minimal atherosclerotic disease. The first score objectively assesses 28 coronary segments according to a map produced by the Coronary Artery Surgery Study^{14,15}, which are scored according to their anatomical importance (ranging from 0.5 to 5), multiplied by a score that refers to the maximum degree of diameter obstruction (0-25% = 2; 26% -50% = 4; 51% -75 % = 8; 76% -90% = 16; 91% -99% = 32; 100% = 64 points)¹⁶. The scores for all coronary segments are

summed, resulting in a final score. The second score consists of a simpler sum of 0 to 15, with the three main coronary arteries being quantified from 0 to 5 (0) no angiographic abnormalities; (1) diameter irregularities with an obstruction <29% of the diameter; (2) a localized obstruction from 30 to 68%; (3) multiple or diffuse obstructions from 30 to 68%; (4) a luminal obstruction from 69 to 100% without proximal involvement, and (5) total obstruction of a proximal segment^{13,17}.

Clinical Risk Scores

The GRACE score was also calculated upon admission for all patients (with or without obstructive disease), which consists of seven variables in addition to age. Four are calculated semi-quantitatively (ie, weighted differently for each age group): systolic blood pressure, heart rate, serum creatinine, and Killip class. Three are calculated dichotomously: ST-segment depression, elevated serum cardiac biomarker levels, and cardiac arrest on admission. Final scores can vary from 0 to 372¹⁸.

In addition, the Framingham cardiovascular risk score was estimated through a model proposed by Wilson et al.¹⁹, which is based on the following risk factors: age, sex, serum levels of total cholesterol and HDL cholesterol, diabetes mellitus, systolic blood pressure, and current smoking. A numerical parameter of cardiovascular risk was produced for the two groups of patients (with and without obstructive coronary disease) based on the presence of risk factors.

Data analysis

Numerical variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range (IQR) in cases of non-normal distribution. Numerical variables

were compared with Student's *t*-test or the Mann-Whitney test, and categorical variables were compared with the chi-square test or Fisher's exact test.

First, a univariate association between clinical characteristics and MINOCA was tested, and variables with a significance level <10% were selected for multivariate analysis. Second, a forced-entry logistic regression analysis was performed to assess the independent predictors of MINOCA. All probability values were two-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis was performed in SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Sample Size Calculation

The sample size was estimated to include at least 5 covariables in the etiological model. The calculation was based on a 10% prevalence of MINOCA in our population and the need for at least 10 events for each covariate in the logistic regression model^{20,21}. Thus, a minimum of 50 patients were required for the MINOCA group, and 73 MINOCA patients were included in the sample.

Results

During the study period, 761 patients were affected by AMI, corresponding to 63% of the patients in the RESCA registry. Of these, 687 underwent invasive stratification, and a complete coronary angiography analysis was performed for 544 patients, since 61 were revascularized and no exams were available for offline analysis for another 82. In this cohort of 544 individuals, the mean age was 63 (SD, 14) years, 65% were male, 35% were diabetic, 72% were hypertensive and 22% had a previous history of coronary disease. A total of 73 patients met the criteria for MINOCA, resulting in a prevalence of 13% (95% CI 11%-16%) (Figure 1). Of these, 96%

presented with non-ST segment elevation myocardial infarction.

The infarctions of MINOCA patients were less severe than those of patients with obstructive disease, including a lower clinical GRACE score (112 [SD, 28] vs. 128 [SD, 38], $p < 0.001$), a lower proportion of ischemic changes in the electrocardiogram (34% vs. 72%, $p < 0.001$), lower serum pro-BNP levels (167 pg/mL [interquartile range: IQR 84-746] vs. 632 pg/mL [IQR, 209-2117], $p < 0.001$), and lower peak serum troponin (0.21 $\mu\text{g/L}$ [IQR, 0.05-1.62] vs. 5.92 $\mu\text{g/L}$ [IQR, 0.48-29.98], $p < 0.001$). The angiographic scores indicated that the extent of atherosclerotic disease was lower in the MINOCA group than the obstructive infarction group: GENSINI (56 [IQR, 53-59] vs. 137, [IQR, 107-201], $p < 0.001$) and FRIESINGER (2, [IQR, 0-3] vs. 9 [IQR, 6-12], $p < 0.001$). However, on angiography, 70% of the MINOCA patients had atherosclerosis, including parietal irregularities or obstructive lesions (>50% diameter reduction).

Etiological Variables Associated with MINOCA

There were no differences between MINOCA and traditional infarction patients in relation to age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity, previous CAD, previous AMI and stroke, previous statin use, previous ASA use, heart rate at admission, systolic blood pressure, blood pressure diastolic blood pressure, renal dysfunction, creatinine clearance, serum hemoglobin levels, total cholesterol, and LDL-cholesterol and triglyceride levels (Table 1). The proportions of individuals with classic risk factors for atherosclerotic disease were very similar between the two groups (Figure 2). Furthermore, the mean Framingham scores did not differ between the MINOCA and obstructive disease groups (8.3 ± 4.4 vs. 9.1 ± 4.4 ; $p = 0.20$).

Only three variables differed between the MINOCA and non-MINOCA groups:

female sex (58% vs. 32%, $p < 0.001$), diabetes (25% vs. 36%, $p = 0.06$), and HDL-cholesterol (47 [SD, 16] mg/dL vs. 41 [SD, 11] mg/dL, $p = 0.004$). After multivariate adjustment, diabetes remained negatively associated with MINOCA (OR 0.48; 95% CI 0.25 - 0.90), while HDL-cholesterol (OR 1.03, 95% CI 1.004 - 1.05) and female sex (OR 2.57, 95% CI 1.44 - 4.58) were positively associated (Table 2).

Discussion

The present study of AMI patients found that those with MINOCA are mostly female, have higher serum HDL-cholesterol levels and a lower incidence of diabetes mellitus. Epidemiological differences were tested between individuals with obstructive CAD and MINOCA according to a range of etiological risk factors. However, the risk factors were similar for 20 of the variables; on multivariate analysis, only three were independently associated with MINOCA.

Probabilistically, this similarity leads us to believe that the sample is all on the same spectrum of atherosclerotic disease. The three independent variables do not indicate an etiological difference with obstructive coronary disease, which is supported by the fact that 70% of the MINOCA group had parietal irregularities or a non-obstructive lesion in the coronary arteries according to the median angiographic scores.

More recent guidelines suggest that the term MINOCA should only be used in cases of myocardial damage related to ischemia^{1,3,22,23}. The selection of patients in our cohort essentially includes individuals with type 1 AMI, according to the fourth universal definition of myocardial infarction¹, which increased the pre-test probability of treating patients with acute coronary syndrome due to unstable atherosclerotic plaque with momentary, partial, or total obstruction, as well as spontaneous recanalization of the vessel. When the coronary angiography results are normal, there is a tendency to

exclude atherosclerosis as the cause of myocardial damage, given its high prevalence even in individuals without obstructive disease^{24,25}, which could lead to a false diagnosis of AMI²⁶. Thus, due to a very common error in health data interpretation, the heuristics of representativeness^{27,28}, all infarctions are attributed to atherosclerotic coronary obstructions and, when none are found, both the hypothesis of AMI and the idea that atherosclerosis is associated with the event are excluded.

A recently published population-based study assessed 570 patients with MINOCA and reinfarction (6.3% of the 9092 patients in the main cohort had MINOCA). Of these, 340 patients underwent a new coronary angiography and obstructive coronary disease was found in 160 (47%), which indicates that a significant proportion of these individuals had incipient atherosclerotic disease, with a recurrence of events in late follow-up²⁹.

Spontaneous thrombolysis is an endogenous protective factor against thrombus formation, even when there is ruptured plaque or a coronary embolism³⁰. Cardiac resonance studies have found myocardial edema with or without areas of necrosis among MINOCA patients due to plaque instability, which suggests a temporary impairment of vessel flow due to transient obstruction and dissolution of the thrombus³¹. This phenomenon can occur in patients with incipient atherosclerotic disease and there may be no evidence of obstructive disease by the time that coronary angiography is performed. A recent analysis of individuals with MINOCA who underwent coronary angiography associated with optical coherence tomography found that the mechanism of plaque instability is not an uncommon phenomenon^{32,33}.

Of the three variables independently associated with MINOCA, female sex was the strongest predictor, due to the higher proportion of women in this population. This finding does not necessarily imply a different risk profile for atherosclerotic disease, as

demonstrated by the overwhelming evidence of vascular imaging, ie, a high prevalence of atherosclerosis with positive remodeling and preserved vascular lumen in women with chest pain and suspected ischemic myocardial disease without significant coronary luminal changes²⁴. In this cohort, there was no significant age difference between patients with and without obstructive disease (64 [SD, 14] vs. 61 [SD, 13], $p = 0.11$). It is known that the prevalence of obstructive CAD is lower in women than men of the same age, since women develop obstructive CAD at least a decade later in their life³⁴. Moreover, in a post hoc analysis of the PROSPECT study, women had fewer lesions, fewer vessels with lesions, and more focal lesions, which indicates that women have less extensive coronary artery disease according to angiographic and intracoronary ultrasound measurements³⁵.

The second independent variable, diabetes mellitus, was negatively associated with MINOCA, which is corroborated by Planner et al.³⁶, who found that the proportion of diabetics without and with coronary obstruction was 17.9% vs. 18.4%, respectively, $p = 0.01$). It was also as corroborated by the CRUSADE Registry³⁶, which found an odds ratio of 1.93 for a lack of obstructions in patients without coronary obstruction or diabetes mellitus (95% CI 1.74-2.13, $p < 0.0001$). This result has pathophysiological plausibility, since this disease is associated with endothelial dysfunction, cell lysis and altered lipid metabolism, which are the initial factors for atherosclerotic plaque formation³⁷. Thus, diabetes contributes to the development of obstructive coronary disease and is negatively associated with less extensive lesions, which is the case in MINOCA patients.

A previous study on risk factors and plaque load in intracoronary ultrasound found that all intravascular ultrasound parameters related to atherosclerotic load were

more significant in patients with diabetes, which reinforces the idea that the diabetic state leads to greater atherosclerotic plaque development³⁸.

From the same perspective, HDL cholesterol is expected to be higher in patients with MINOCA than in those with obstructive disease, since it is negatively associated with atherosclerosis. In an exploratory analysis on the use of pure ethyl-eicosapentaenoic acid in patients with high triglycerides who were treated with statins, an inverse relationship was identified between serum HDL cholesterol levels and baseline coronary plaque volume measured by tomography coronary angiography. This suggests a strong association between high HDL cholesterol levels and low volumes of coronary plaque, regardless of several traditional risk factors, such as age, hypertension, basal triglycerides, diabetes, and smoking³⁷.

Therefore, probabilistically, the frequency of risk factors for atherosclerosis in patients with MINOCA and those with obstructive disease is quite similar. No significant differences were found in 20 tested variables and, when the three independently associated variables were analyzed in depth, the hypothesis cannot be discarded that MINOCA patients have the same clinical entity as those with obstructive disease, although with a lesser extent of atherosclerotic disease.

The main limitation of this study is that it indirectly tested its hypothesis by assessing a range of risk factors, rather than directly testing the hypothesis by studying the disease. Thus, this should be considered an exploratory study on the etiological identity of MINOCA. In addition, when dealing with AMI patients without obstructive disease, our results indicate that thinking in terms of an atherosclerotic continuum appears to be more plausible than other etiological possibilities. The clinical relevance of these results helps deconstruct the notion that MINOCA is distinct from

atherosclerotic disease, which includes several risk factors for prevention and well-defined protocols for recurrent events.

Conclusion

MINOCA is associated with a significant atherosclerotic risk factor burden, similar to that of myocardial infarction with obstruction. This lack of evident contrast between the groups regarding etiological factors and the scarcity of independent discriminators suggest that MINOCA is part of the spectrum of unstable atherosclerotic disease, rather than a distinct nosological entity.

References:

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;24(3):107-138.
doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138
2. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-185.
doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x
3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. August 2020:1-79.
doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
4. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-153. doi:10.1093/eurheartj/ehw149

5. Poku N, Noble S. Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(1):7-14. doi:10.1080/14779072.2017.1266256
6. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2018;(Lv):204887261878241. doi:10.1177/2048872618782414
7. Pasupathy S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - Diagnosis and management. *Eur Cardiol Rev.* 2015;10(2):79-82. doi:10.15420/ecr.2015.10.2.79
8. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475-481. doi:10.1093/eurheartj/ehu469
9. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem.* 2003;49(8):1331-1336. doi:10.1373/49.8.1331
10. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* 2009;55(5):930-937. doi:10.1373/clinchem.2008.114728
11. Review C, Communication S, Principles G. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
12. Tavella R, Pasupathy S, Beltrame JF. MINOCA – A personalised medicine

- approach ☆. *Int J Cardiol*. 2018;267:54-55. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.077
13. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic Value of Angiographic Indices of Coronary Artery Disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(June):1854-1866. doi:10.1172/JCII10941
 14. Investigators CP. PATHOPHYSIOLOGY AND NATURAL HISTORY Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass. *Circulation*. 1983;68(5):939-950.
 15. Investigators CP, Associates T. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Comparability of entry characteristics and survival in randomized patients and nonrandomized patients meeting randomization criteria. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3(1):114-128. doi:10.1016/s0735-1097(84)80437-4
 16. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606. doi:10.1016/S0002-9149(83)80105-2
 17. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1970;83:78-92.
 18. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345. doi:10.1001/archinte.163.19.2345
 19. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
 20. Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46. doi:10.1002/sim.2980

21. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-1379. doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3
22. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. *Circulation.* 2014;130(25):2354-2394. doi:10.1161/CIR.000000000000133
23. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
24. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: A substudy from the national heart, lung and blood institute-sponsored women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol.* 2010;23(6):511-519. doi:10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x
25. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al. Extent of coronary atherosclerosis and arterial remodelling in women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(4):405-413. doi:10.21037/cdt.2018.04.03
26. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality! *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):1-5. doi:10.1161/JAHA.118.009635
27. Bornstein BH, Emler AC. Rationality in medical decision making : a review of the literature on doctors ' decision-making biases. *Evaluation.* 2000:97-107.
28. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases.

- Science*. 1974;185(4157):1124-1131. doi:10.1126/science.185.4157.1124
29. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019;132(3):335-346. doi:10.1016/j.amjmed.2018.10.007
 30. Iqbal SN, Feit F, Mancini GBJ, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J*. 2014;167(5):715-722. doi:10.1016/j.ahj.2014.01.011
 31. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-1425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542
 32. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results From the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.022
 33. M.P. O, A. D, M. S, et al. Optical coherence tomography in patients with acute myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2018;39:570. doi:10.1093/eurheartj/ehy565.P2770
 34. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-390. doi:10.1016/0002-8703(86)90155-9
 35. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary

syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 SUPPL.):62-72.

doi:10.1016/j.jcmg.2012.02.003

36. Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):285-293.
doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606
37. Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, et al. Association of high-density lipoprotein levels with baseline coronary plaque volumes by coronary CTA in the EVAPORATE trial. *Atherosclerosis*. 2020;305:34-41.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.014

Table 1. Comparison of etiological variables between patients with MINOCA and obstructive CAD.

Variables	MINOCA		p-value
	Yes (n = 73)	No (n = 471)	
Female sex	42 (58)	149 (32)	< 0.001
Age (years)	61 ± 13	64 ± 14	0.11
Hypertension	53 (74%)	335 (72%)	0.74
Dyslipidemia	38 (53)	277 (59)	0.30
Diabetes	18 (25)	170 (36)	0.06
Obesity	20 (29)	102 (27)	0.64
Smoking	7 (10)	65 (14)	0.33
Previous CAD	12 (17)	106 (23)	0.25
Previous AMI	9 (13)	70 (15)	0.57
Previous stroke	4 (6)	34 (7)	0.59
Previous anabolic androgenic steroid use	18 (25)	134 (29)	0.51
Previous statin use	25 (25)	152 (33)	0.72
Family history of CAD	26 (37)	152 (34)	0.55
Renal dysfunction	12 (18)	91 (23)	0.33
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.6	13.9 ± 1.8	0.19
Heart rate (bpm)	82 ± 22	83 ± 33	0.82
Systolic BP (mmHg)	157 ± 35	154 ± 30	0.57
Diastolic BP (mmHg)	88 ± 19	91 ± 18	0.22
Total cholesterol (mg/dL)	183 ± 45	179 ± 52	0.56
HDL cholesterol(mg/dL)	47 ± 16	41 ± 11	0.004
LDL cholesterol(mg/dL)	109 ± 37	109 ± 38	0.97
Triglycerides (mg/dL)	138 ± 77	157 ± 126	0.24
Creatinine clearance (mL/min)	96 ± 38	93 ± 44	0.62
Framingham score	8.3 ± 4.4	9.1 ± 4.4	0.20

Variables	Odds Ratio (95%CI)	p-value
Female sex	2.57 (1.44 – 4.58)	0.001
HDL cholesterol	1.03 (1.004 – 1.05)	0.02
Diabetes	0.48 (0.25 – 0.90)	0.02

Table 2. Logistic regression model of the independent predictors of MINOCA.

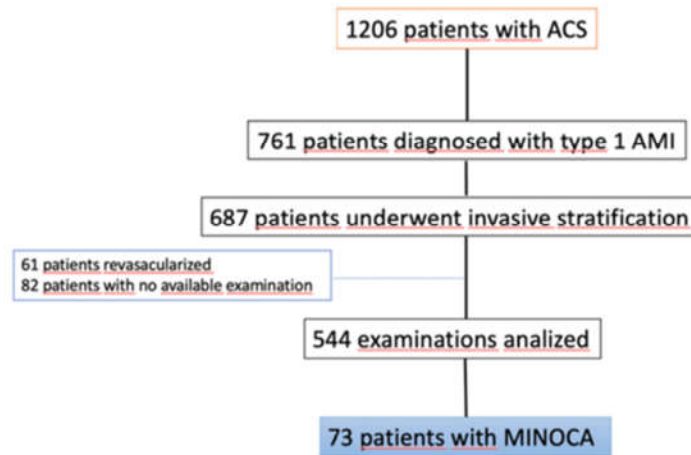


Figure 1. Flowchart of the angiographic analysis.

ACS: acute coronary syndrome; AMI: acute myocardial infarction.

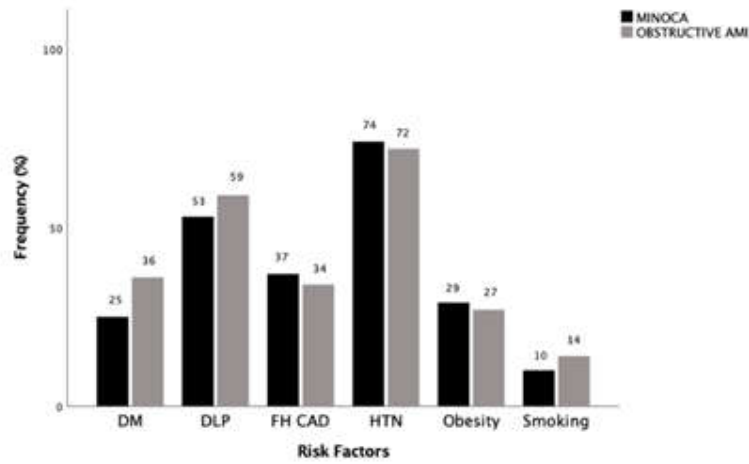


Figure 2. Frequency of distribution of risk factors for coronary atherosclerotic disease between MINOCA and obstructive AMI groups ($p = \text{NS}$ for all comparisons).

DM: Diabetes mellitus; DLP: Dyslipidemia; FH CAD: Family History of Coronary Artery Disease; HTN: Hypertension.

7 DISCUSSÃO

Competência prognóstica distinta entre os modelos clínico e anatômico

Foi demonstrado que tanto o paradigma clínico (GRACE) como anatômico (representados pelos diversos escores testados) apresentaram boa capacidade preditora para óbito, porém apenas o modelo anatômico foi capaz de prever eventos recorrentes não fatais. Esta demonstração de que os escores habitualmente utilizados no manejo clínico de portadores de SCA podem possuir uma predileção por diferentes desfechos, até o momento, não havia sido descrita na literatura.

Sabe-se que extensão anatômica da doença coronária é um preditor independente de progressão de placa e eventos coronarianos recorrentes (110). Ao avaliarmos o modelo preditor angiográfico SYNTAX quantificado nesta coorte, estudo prévio com tomografia de coerência ótica demonstrou uma maior frequência de características compatíveis com vulnerabilidade de placa (placa rica em conteúdo lipídico, fibroateroma de capa fina, ruptura de placa na lesão culpada e múltiplas placas rotas no vaso culpado) em pacientes portadores de SCA com escore SYNTAX mais elevado (≥ 16), do que em tercias do escore baixo (< 9) e intermediário (entre 9 e 16) (111). Outro estudo realizado em portadores de SCA demonstrou que o escore SYNTAX é um preditor independente de recorrência de infarto, com o melhor valor de SYNTAX de 11 para predição deste desfecho nesta população (16). Além disso, o mesmo grupo demonstrou que quanto maior o valor de SYNTAX após a intervenção percutânea, o que foi denominado SYNTAX residual, houve associação com maior ocorrência de desfechos fatais e não fatais em 30 dias e 1 ano, com valores preditivos e acurácia discriminatória semelhantes ao escore SYNTAX basal (pré-tratamento) (64). Nosso estudo demonstrou que o escore SYNTAX é um razoável preditor de eventos recorrentes não fatais, estando em consonância com as evidências que associam a carga de doença aterosclerótica a este tipo de desfecho.

O escore GRACE é um modelo extensamente estudado na predição de eventos cardiovasculares maiores em diversos cenários de SCA (112–114). Apesar disso, há uma paucidade de dados na literatura que avaliem a acurácia preditora deste escore para desfechos não fatais de maneira isolada. A maioria dos trabalhos está associada à predição de eventos combinados (MACE). As variáveis clínicas presentes neste modelo refletem o grau de vulnerabilidade do paciente frente ao insulto apresentado em uma SCA e, apesar de prever complexidade anatômica, este não possui uma boa acurácia preditora, conforme dados

previamente demonstrados por nosso grupo (115). O trabalho atual não foi capaz de demonstrar associação entre o escore GRACE e a ocorrência de novos eventos isquêmicos não fatais.

Do ponto de vista mecanicista, a diferença entre os achados dos referidos escores pode ser interpretada através das características das variáveis que cada um analisa. O escore GRACE utiliza em sua composição variáveis relacionadas ao aspecto clínico do paciente e que, de certo modo, se associa ao potencial risco de instabilidade de uma ampla gama de pacientes. No entanto, não há uma correlação direta com a instabilidade coronariana, uma vez que pela sua composição não é possível identificar com propriedade a gravidade das lesões existentes. Por outro lado, os escores quantificados, utilizados como o paradigma anatômico, baseiam-se justamente na gravidade das lesões coronarianas existentes e consegue preencher a lacuna deixada pelo escore clínico.

Ademais, novos eventos coronarianos (recorrência de SCA) potencialmente influenciam na predição de mortalidade, pois infarto causa morte. Por outro lado, óbito cardiovascular como evento inicial não teria como influenciar a ocorrência de evento recorrente subsequente. Esta óbvia observação reforça a lógica dos nossos resultados de que, quando eventos recorrentes são preditos, morte também é (escores anatômicos), porém a predição de morte decorrente de um insulto cardíaco não garante predição de eventos isquêmicos recorrentes (escore GRACE).

Este objetivo testado gera uma hipótese, que evidenciou uma eventual necessidade de discriminar os desfechos decorrentes de uma SCA, definindo uma utilidade prática para os modelos preditores clínico e anatômico. A utilização de desfechos combinados surgiu nos grandes registros e ensaios clínicos para resolver potenciais limitações de poder estatístico, no entanto este método institui um mesmo peso para desfechos diversos, não distinguindo a significância relativa de cada um (116). As implicações práticas destes resultados residem na necessidade de avaliarmos, dentro do contexto clínico-anatômico, a probabilidade isolada dos diferentes desfechos, além de reconhecermos a limitação do conhecimento de dados clínicos em prever eventos coronarianos recorrentes. Isto poderia influenciar o processo de tomada de decisão para o tratamento de portadores de SCA, onde o risco clínico inicial habitualmente dita a magnitude do tratamento. Estes resultados refutam esta prática, pois diante de um indivíduo com GRACE baixo, ainda haveria a possibilidade de haver um risco angiográfico elevado. Sendo assim, uma predição de eventos global, levando-se em consideração modelos preditores complementares e a predileção por desfechos diversos, é o melhor caminho para uma adequada estratificação de risco.

Parcimônia na utilização dos diferentes modelos anatômicos na prática clínica

A presente Tese, constituída por dados gerados por uma coorte de pacientes com SCA e amplo espectro de risco, demonstrou que a acurácia preditora dos diversos escores angiográficos para a ocorrência do desfecho primário não diferiu significativamente da simples descrição do número de territórios vasculares comprometidos, sendo, portanto, desnecessária a aplicação prática de modelos angiográficos mais complexos no contexto das síndromes coronarianas agudas. Os diferentes escores apresentaram adequada acurácia discriminatória para predição de óbito cardiovascular. No entanto, a despeito de uma maior ou menor complexidade dos modelos angiográficos utilizados, não houve uma diferença significativa entre as áreas abaixo da curva ROC (Tabela 4 e Figura 5).

Com o intuito de aumentar a acurácia da predição de risco, ao longo dos anos, foram desenvolvidos diversos modelos preditores angiográficos, a maior parte deles levando em consideração o percentual de obstrução e a área de miocárdio sob risco (10,11,117,118). Mais recentemente, outras variáveis, como presença de trombo e magnitude de calcificação foram incorporadas, no entanto sem serem adequadamente comparadas no contexto de SCA (12), nem se testando princípios de valor incremental e relação entre desempenho e parcimônia. Há dados limitados na literatura de comparação de acurácia entre os modelos angiográficos, além das diferenças entre complexidade, populações estudadas em suas coortes de derivação e diferentes desfechos, sendo desfechos substitutos em sua maioria (119).

Os motivos pelos quais encontramos esta semelhança na predição de risco justificam-se, possivelmente, pela presença de variáveis comuns que realmente importam e estão presentes em todos os modelos testados, como a área de miocárdio envolvida, que indiretamente é representada pelo segmento arterial acometido, número de vasos e o percentual de obstrução, que se associa mais frequentemente a quadros agudos e de maior repercussão clínica.

Cardiologistas apresentam resistência na utilização de modelos preditores porque são complexos e consomem tempo (7). Estes escores angiográficos habitualmente já não são utilizados na prática diária. No entanto, até o presente momento, não se sabia se a simples quantificação do número de vasos acometidos seria o suficiente para uma adequada estratificação de risco.

Outros exemplos na literatura médica, no próprio contexto das SCA, justificam a utilização de escores preditores mais complexos na estratificação de risco, como os diferentes modelos preditores clínicos, que demonstraram ser melhores na predição de risco do que o

juízo clínico e modelos mais simples (7). Na anatomia, isto aparentemente não se sustenta. Além disso, estudos recentes, incluindo dados da presente Tese já publicados, demonstraram que a incorporação de variáveis clínicas incrementa a acurácia preditora anatômica no contexto de doença aterosclerótica coronariana, incluindo SCA (72,120–124). No entanto, este estudo não demonstrou qualquer diferença entre os diversos modelos angiográficos após ajuste para as variáveis clínicas presentes no escore GRACE (Figura 5).

William de Occam foi um monge heremita que viveu na Idade Média, em Edinburgo, Escócia e ganhou notoriedade por seus princípios filosóficos, sendo os principais deles: “*Entia non sunt multiplicanda, praeter necessitatem*” e “*Pluralitas non est ponenda sine necessitate*”, cujas traduções literais significam, respectivamente, que as coisas não devam ser multiplicadas além do necessário e a pluralidade não deve ser aplicada sem necessidade. Estes aforismas geraram a afirmação de que a explicação de qualquer fenômeno deve assumir apenas as premissas estritamente necessárias, base do Princípio da Parcimônia, que ressalta a importância do minimalismo em metodologia científica (125–128). A predição de risco anatômico aparentemente segue estas premissas.

Há algumas limitações nesta análise que devem ser consideradas. A baixa incidência do desfecho primário de morte cardiovascular pode ter interferido nos resultados, não permitindo que diferenças de acurácia preditora se evidenciassem. A capacidade do médico intervencionista em mensurar os modelos preditores pode ser dependente de seu conhecimento de anatomia e experiência e, por ser um estudo unicêntrico e avaliado apenas por um pesquisador, sem análise de concordância interobservador, isto não pôde ser avaliado.

Valor prognóstico incremental de dados clínicos aliados à anatomia coronariana

Houve um nítido incremento de valor prognóstico, representado por um ganho médio de $0,10 \pm 0,014$ na estatística-C ao se incorporar um modelo clínico preditor (Escore GRACE) aos escores anatômicos na predição do desfecho primário de óbito cardiovascular. Sendo assim, o paradigma clínico fornece informação prognóstica complementar para o processo de tomada de decisão terapêutica após o conhecimento da anatomia, não devendo o médico se ater exclusivamente à informação anatômica após estratificação de risco por coronariografia.

O valor prognóstico do Escore SYNTAX em SCA já foi testado em análise *post hoc* do estudo ACUITY, demonstrando maiores taxas de eventos isquêmicos em pacientes com tercis mais elevados do escore (16). O valor observado de estatística-C referente ao Escore

SYNTAX, corrobora este achado prévio, demonstrando uma boa capacidade preditora deste escore em nossa população.

O Escore SYNTAX II consiste na incorporação de dados clínicos ao modelo anatômico original, com variáveis previamente testadas em um modelo denominado SYNTAX-Logístico (idade, clearance de creatinina e fração de ejeção) (19,129), além do incremento de outras variáveis predictoras independentes em análise multivariada, que são a presença de doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, lesão de tronco de coronária esquerda e sexo feminino (69). Apesar deste modelo apresentar uma acurácia preditora e capacidade discriminatória superiores ao modelo anatômico original, ainda não fora adequadamente testado no contexto de pacientes portadores de SCA.

Em pacientes portadores de SCA, a complexidade anatômica é menor, como demonstrado pela mediana do Escore SYNTAX de 10 (IIQ 4,0 – 21) e Gensini modificado 113 (IIQ 70 – 170), semelhante a registro prévio na literatura (16). Apesar da maioria ser considerada de baixo risco pelo escore anatômico, sua capacidade preditora se manteve, além de haver um valor incremental com a incorporação de dados clínicos significativamente maior do que os estudos prévios. Isto possivelmente justifica-se pelo fato do escore GRACE possuir diversas variáveis em sua constituição que refletem uma maior propensão a intercorrências durante a intervenção, como idade, frequência cardíaca, função renal e classificação de Killip. Além disso, opção pela utilização deste escore no modelo final em detrimento de variáveis clínicas isoladas permitiu que houvesse a redução do número de pacientes analisados, tornando esta análise mais pragmática, não interferindo em sua acurácia preditora.

O que se evidenciou, ao avaliar o segundo objetivo específico desta Tese, foi a possibilidade de reafirmar a hipótese de que a clínica incrementa a anatomia em SCA, havendo a necessidade de ensaios clínicos randomizados que incorporassem modelos preditores clínico-anatômicos no processo de estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica. Há, inclusive, implicações práticas significativas nestes resultados, pois habitualmente o médico, ao se deparar com um paciente portador de SCA, é dominado pelo paradigma anatômico no processo de tomada de decisão pela melhor modalidade de revascularização. No entanto, não se pode deixar de considerar o risco clínico previsto do paciente, mesmo após o conhecimento da anatomia, para que processos de tomada de decisão mais individualizados interfiram favoravelmente no tratamento.

Modelo preditor de risco clínico e sua fraca capacidade preditora de gravidade anatômica

Há uma associação linear significativa entre o escore clínico GRACE e os modelos angiográficos computados, no entanto, com fracos valores de coeficientes de correlação (Tabela 8). Estes achados são compatíveis com dados disponíveis na literatura, com valores de coeficientes de correlação algo menores que os encontrados nesta análise (115,130–132). Em nosso estudo, foram testadas associações com quantidade significativa de escores angiográficos, demonstrando uma consistência nos resultados, não havendo um escore que mais se associasse ao modelo preditor clínico GRACE.

Estudos recentes (130,133) evidenciaram correlação positiva do Escore GRACE com a severidade da aterosclerose coronariana, concluindo que pacientes com GRACE elevado possuem DAC mais grave, sugerindo, portanto, que a intervenção coronariana mais precoce deve ser adotada nesses pacientes. Porém, apesar de positiva, a correlação do GRACE e severidade angiográfica exposta por esta Tese mostrou-se ínfima. Além disso, e mais importante, associação não garante acurácia ou utilidade clínica. Neste contexto, um estudo realizado previamente com dados desta coorte já havia demonstrado uma fraca correlação do escore GRACE na predição de doença coronariana significativa, a julgar por valores elevados do escore Gensini (115). A presente Tese, com uma população sete vezes maior e com uma análise mais pormenorizada da anatomia coronariana confirma estes achados preliminares, trazendo uma nova perspectiva para uma adequada utilização deste modelo preditor de risco clínico.

Apesar de haver uma correlação positiva com a gravidade angiográfica, o Escore GRACE tem acurácia modesta para predição da presença de doença arterial coronariana considerada crítica no contexto de síndromes coronarianas agudas. A variável “anatomia grave” foi elaborada com o intuito de representar uma anatomia coronariana desfavorável e de risco significativo, englobando uma elevada carga de placa e obstruções críticas em vasos coronarianos importantes, conotando um achado de grande valor na condução do quadro clínico. Nesta Tese, a anatomia coronariana foi descrita como variável quantitativa, expressa na forma dos diversos escores angiográficos, e como variável categórica (presença de doença obstrutiva grave). No primeiro caso, houve associação linear estatisticamente significante dos escores angiográficos com o GRACE, porém, com fracos valores de coeficientes de correlação. Na análise de acurácia, a área abaixo da curva ROC do escore GRACE para predição de anatomia grave foi modesta.

Atualmente, alguns trabalhos sugerem uma acurácia modesta do Escore GRACE para predição anatômica (134,135), tal como foi demonstrado pelo presente estudo. Ainda que tais resultados ratifiquem uma acurácia moderada, determinados autores não a consideraram insatisfatória no contexto clínico. Nossa interpretação do valor do GRACE com o propósito de predição implica na análise de capacidade discriminatória (Figura 9), que se mostrou modesta nesta amostra populacional de 733 indivíduos com SCA, sendo o maior tamanho amostral dentre os estudos relativos ao presente tema. Somado a isso, é pertinente salientar a análise mais aprofundada realizada por este estudo, descrevendo, além da curva ROC, a sensibilidade, especificidade e razões de probabilidade de tal ferramenta clínica, bem como a divisão da população em categorias de risco utilizando os pontos de corte tradicionais de tal escore (80).

O sistema de pontuação GRACE é baseado em modelos multivariados que integram elementos da história médica, ECG de admissão e evidência bioquímica de necrose miocárdica, no entanto, não se propõe a identificar a extensão e a complexidade da doença arterial coronariana. Apesar disso, a utilização do escore GRACE como preditor de complexidade anatômica, ditando inclusive a necessidade de estratificação invasiva por angiografia coronariana, é uma unanimidade na literatura médica, possivelmente baseada em uma falsa premissa de que associação seja o mesmo que acurácia. Ademais, o real valor de um modelo prognóstico está em apontar o melhor caminho para a redução de eventos clínicos e, ao se desvirtuar a utilização do GRACE para predição de anatomia, não estamos seguindo este caminho.

Uma possível explicação para estes resultados vem do fato de que a extensão anatômica da doença representa apenas um dos vários determinantes de gravidade em um modelo multivariado complexo, típico da maioria dos sistemas biológicos (115). O modelo GRACE foi gerado e validado para prever mortalidade e a ocorrência deste desfecho depende, em grande parte, da susceptibilidade do indivíduo ao insulto da SCA (idade, fragilidade, comorbidades) e não apenas na intensidade do insulto. Em segundo lugar, a gravidade da manifestação do infarto, expressa clinicamente pela classificação de Killip, níveis séricos de troponina, extensão de parede ao ECG e ecocardiograma, entre outros dados clínicos, é mais dependente de variáveis como tempo de início dos sintomas até a reperfusão, do sucesso da reperfusão, da extensão de miocárdio acometido pela artéria relacionada ao evento, e não da carga de doença aterosclerótica per se (136–142). Assim, não parece sensato atribuir uma abordagem mais ou menos agressiva, pois o referido escore clínico é um fraco preditor de anatomia. Portanto, analisando de forma oposta ao sugerido pelos estudos

previamente citados, diante de um indivíduo portador de SCA e baixa probabilidade de anatomia grave, o escore clínico GRACE não é capaz de discriminar este perfil de pacientes e não deve ser utilizado como ferramenta única de contra-indicação de procedimento invasivo.

As implicações práticas dos resultados encontrados nesta análise devem ser discutidas. É importante salientar que os resultados evidenciados não contradizem o valor dos escores na predição prognóstica, mas contradizem sua utilidade no processo de decisão médica. Contudo, deve-se reconhecer que a utilidade do GRACE seria maior se possuísse a capacidade de prever anatomia. Isso porque a estratégia invasiva, aplicada a pacientes de risco médio a alto de acordo com os escores, completa-se com um procedimento de revascularização da artéria culpada²¹. Caso tal escore tivesse a capacidade de discriminar melhor a presença ou ausência de doença obstrutiva, selecionaria melhor pacientes cuja estratégia invasiva apresentasse mais utilidade. Não menos útil seria a contra-indicação desta mesma estratégia em cenários de baixos valores deste escore.

Quanto à originalidade, este é o maior e único estudo da literatura que descreve uma adequada análise de acurácia entre o escore GRACE e anatomia coronariana. A associação linear testada com um largo número de escores angiográficos, todos apontando para uma mesma direção, também é um ponto positivo deste estudo. Sabe-se que correlação positiva não é suficiente para assegurar acurácia satisfatória. Esta deve ser avaliada por medidas que evidenciem a identificação de indivíduos doentes e saudáveis, como sensibilidade e especificidade, respectivamente. Além disso, acurácia envolve o conceito de razões de probabilidade positiva e negativa, que, por sua vez, aumentam ou diminuem a probabilidade pré-teste de determinada condição, como anatomia coronariana grave, por exemplo. Os dados apresentados confirmam a associação positiva do Escore GRACE com a extensão da doença coronariana, porém, demonstram que não há acurácia satisfatória para predição de tal desfecho.

Deve-se reconhecer as limitações desta análise, que é o viés de seleção em só incluir aqueles pacientes submetidos a angiografia coronariana, sendo excluídos os pacientes de mais baixo risco ou de provável menor extensão de doença.

Modelo preditor anatômico RESCA e avaliação de sua acurácia preditora em comparação ao Escore GRACE

Diversos escores foram gerados e validados para predição de eventos adversos (143–145), porém o valor prognóstico não se reflete em uma adequada predição de anatomia crítica,

conforme foi demonstrado pelos dados previamente descritos com a utilização do escore GRACE para esta finalidade. Médicos sentem incômodo em não indicar exames funcionais, anatômicos não invasivos ou até mesmo a estratificação invasiva em portadores de SCA, especialmente no cenário de menor risco. Portanto, a estimativa de probabilidade de doença crítica poderia reduzir o excesso de busca por alterações, reduzindo conseqüentemente o excesso de diagnóstico e de tratamento.

Além da avaliação da capacidade preditora do escore GRACE para a ocorrência de gravidade anatômica, esta Tese avaliou se é possível prever anatomia grave a partir de variáveis clínicas como fatores de risco e parâmetros de gravidade de doença. Após análise multivariada, os preditores independentemente associados com a presença de anatomia grave, foram sexo masculino (OR 1,6; IC 95% 1,1 – 2,2; P = 0,009), histórico de doença arterial periférica (OR 2,3; IC 95% 1,1 – 4,6; P = 0,02), dislipidemia (OR 1,5; IC 95% 1,1 – 2,1; P = 0,01), classificação de Killip > I (OR 2,5; IC 95% 1,6 – 4,0; P < 0,001), troponina positiva (OR 2,4; IC 95% 1,6 – 3,6; P < 0,001) e alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (OR 2,0; IC 95% 1,4 – 2,7; P < 0,001). O modelo apresentou acurácia preditora moderada, algo melhor do que a utilização do escore GRACE para o mesmo propósito (Figura 10), com valor de estatística-C de 0,70 (IC 95% 0,66 – 0,74, P < 0,001), sendo considerado um baixo incremento de sua acurácia preditora e insuficiente para que tenhamos uma interpretação diversa àquela que já foi descrita em relação ao modelo clínico GRACE.

Das três variáveis constituintes deste modelo, três não são contempladas pelo GRACE, que são sexo masculino, antecedentes de dislipidemia e doença arterial periférica, podendo justificar esta diferença. No entanto, são fatores de risco bem definidos para ocorrência de SCA. O antecedente de doença arterial periférica, mais fortemente associado com a anatomia, é classicamente representado em estudos observacionais pelo índice tornozelo-braquial (146), havendo ensaios clínicos com estimativas de eventos cardiovasculares anuais variando entre 11% e 17% (147,148).

O ACSIS foi um registro observacional multicêntrico, de base populacional, realizado a cada biênio em Israel, avaliando os portadores de SCA em 26 unidades de cuidados cardiovasculares neste país. Uma análise dos portadores de SCA submetidos a estratificação invasiva e intervenção coronária percutânea foi realizada, sendo avaliados os preditores de achados angiográficos de alto risco, definidos como lesão em TCE maior que 50%, lesão em segmento proximal de ADA maior que 70% ou doença bi ou triarterial com acometimento de ADA proximal. Este estudo identificou seis variáveis independentemente associadas com anatomia de alto risco, que foram doença vascular periférica, escore GRACE > 140, doença

renal crônica, angina prévia, glicose sérica e ICP prévia, esta última sendo um fator protetor para a ocorrência do desfecho. O antecedente de doença arterial periférica foi o mais forte preditor de anatomia grave (OR 1,88; IC 95% 1,62 – 5,80, $P < 0,001$), juntamente com o escore GRACE (OR 1,88; IC 95% 1,29 – 2,75, $P < 0,001$). O valor de estatística-C para predição do desfecho pelo GRACE foi pífio, havendo um incremento na área abaixo da curva ROC de 0,564 para 0,652 ao se incorporarem estas variáveis ao escore. Esta baixa acurácia é demonstrada no fato de que, dos 370 pacientes portadores de anatomia grave nesta coorte, 23% não preencheram critérios para abordagem invasiva precoce a julgar pelo escore GRACE elevado, depressão do segmento ST, biomarcadores elevados e congestão pulmonar (149).

Nosso modelo, apesar de uma maior acurácia preditora, foi desenvolvido em toda a amostra populacional da coorte, carecendo de uma amostra validação. A limitação evidente dos modelos clínicos atuais para predição de anatomia crítica em vigência de SCA é que justifica esta contínua busca por modelos mais acurados e confiáveis neste contexto, fazendo com que o médico atue de uma forma probabilística, dirimindo a incerteza e ofertando a melhor escolha na tomada de decisão pelo tratamento de uma patologia com um amplo espectro de gravidade.

Modelo Etiológico para ocorrência de MINOCA: Um espectro de doença aterosclerótica

Esta Tese demonstrou que a população de pacientes MINOCA são, na sua maioria, do sexo feminino, tem maiores níveis séricos de HDL-colesterol e possuem uma menor proporção de *Diabetes mellitus*. Testou-se a ocorrência de diferenças epidemiológicas significativas, a julgar pela demonstração de um evidente gradiente de fatores de risco etiológico, entre indivíduos portadores de DAC obstrutiva e MINOCA. Evidenciou-se, no entanto, semelhança de fatores de risco em 20 variáveis (Tabela 10), além de valores médios de escore de Framingham similares, havendo apenas três variáveis independentemente associadas com a ocorrência da doença, à análise multivariada (Tabela 11).

Esta similaridade nos leva a crer, probabilisticamente, que os indivíduos selecionados compõem um mesmo espectro de doença aterosclerótica. Percebe-se que a independência das três variáveis não dita a diferença etiológica da doença coronariana obstrutiva e sim, a extensão aterosclerótica, ratificada pelo resultado de que 70% dos indivíduos com MINOCA apresentam irregularidades parietais ou alguma lesão não obstrutiva em coronárias, a julgar pelos valores medianos dos escores angiográficos.

Diretrizes mais recentes sugerem que o termo MINOCA seja utilizado apenas em casos de dano miocárdio relacionado a isquemia (1,71,79,80). A seleção de pacientes em nossa coorte inclui fundamentalmente indivíduos portadores de IAM tipo 1, segundo a quarta definição universal de infarto do miocárdio (79), aumentando a probabilidade pré-teste de tratarem-se de portadores de síndrome coronariana aguda advinda de instabilidade de placa aterosclerótica com obstrução momentânea, parcial ou total, e recanalização espontânea do vaso. Diante de uma angiografia coronária normal, tendemos a excluir o mecanismo aterosclerótico como causa do dano miocárdico, desconsiderando a elevada prevalência de aterosclerose mesmo em indivíduos sem doença obstrutiva (150,151), podendo até definir erroneamente como um falso diagnóstico de IAM (28). Em resumo, o indivíduo atribuí à obstrução coronariana aterosclerótica a totalidade dos infartos e, quando não encontrada, tende a excluir a hipótese de IAM e ainda mais a ideia de ser a aterosclerose um fenômeno associado ao evento. A este erro de julgamento, denominamos heurística de representatividade, muito comum em interpretação de dados em saúde (29,30).

Estudo de base populacional recentemente publicado avaliou 570 pacientes com MINOCA e reinfarto (6,3% do total de 9092 pacientes portadores de MINOCA da Coorte principal). Destes, 340 pacientes foram submetidos a nova coronariografia, com 160 indivíduos (47%) demonstrando doença coronariana obstrutiva, levando a crer que proporção significativa destes indivíduos apresenta doença aterosclerótica incipiente, com recorrência de eventos no seguimento tardio (152).

O mecanismo de trombólise espontânea é um fator protetor endógeno contra a formação de trombo mesmo na presença de placa rota ou embolia coronariana (153). Estudos utilizando ressonância cardíaca demonstraram a presença de edema miocárdico com ou sem áreas de necrose entre pacientes MINOCA decorrentes de instabilização de placa, sugerindo que houve comprometimento temporário do fluxo do vaso, com possível obstrução transitória e dissolução do trombo (154). Este fenômeno pode ocorrer em pacientes com doença aterosclerótica incipiente e, sendo bem-sucedido, não haveria evidências de doença obstrutiva no momento do estudo por angiografia coronariana. Análise recente em indivíduos portadores de MINOCA submetidos a coronariografia associada a tomografia de coerência ótica demonstrou que o mecanismo de instabilização de placa não é um fenômeno incomum(155,156).

Das três variáveis independentes para ocorrência de MINOCA, o sexo feminino foi o mais forte preditor, com uma maior proporção de mulheres nesta população. Este achado não necessariamente implica em um perfil de risco diverso para doença aterosclerótica, como

demonstrado por evidências contundentes de imagem vascular, que evidenciaram uma elevada prevalência de aterosclerose, com remodelamento positivo e lúmen vascular preservado, em mulheres portadoras de dor torácica e suspeita de doença miocárdica isquêmica, sem doença luminal coronariana significativa (150). Nesta coorte, os pacientes com e sem doença obstrutiva não diferiram em relação à idade (64 ± 14 vs. 61 ± 13 , $p = 0,11$) e é sabido que, para uma mesma idade, a prevalência de DAC obstrutiva em mulheres é menor que em homens, pois estas desenvolvem a doença mais tardiamente. Mulheres desenvolvem DAC obstrutiva pelo menos uma década mais tarde em sua vida (157) e, em análise *post hoc* do estudo PROSPECT, as mulheres possuem menos lesões não culpadas, menor número de vasos com lesões não culpadas por pacientes e as lesões não culpadas eram mais focais, ou seja, as mulheres têm doença arterial coronariana menos extensa por medidas angiográficas e de ultrassom intracoronariano (158).

A segunda variável independente, *Diabetes mellitus*, comportou-se com associação negativa, achado corroborado pelos estudos de Planner, et al (159) (proporção de diabéticos sem obstrução coronariana 17.9% vs com obstrução coronariana 18.4%, $p = 0.01$) e do Registro CRUSADE (160) (pacientes sem obstrução coronariana e sem diabetes mellitus: OR 1.93 para ausência de obstruções (IC 95% 1.74-2.13, $p < 0.0001$). Este resultado possui plausibilidade fisiopatológica, uma vez que esta doença se associa a disfunção endotelial, lise celular e alteração do metabolismo lipídico, sendo estes os fatores iniciais para formação de placas ateroscleróticas (161). Destarte, a presença de diabetes colabora para o desenvolvimento de doença coronária obstrutiva, associando-se negativamente naqueles pacientes com menor extensão de lesões, tal qual MINOCA.

Estudo prévio que avaliou a carga de placa ao ultrassom intracoronariano e presença de fatores de risco demonstrou que todos os parâmetros ao IVUS relacionados a carga aterosclerótica foram mais significativos em pacientes com diabetes, reforçando a ideia de que o estado diabético promove o maior desenvolvimento de placas ateroscleróticas (162).

Pela mesma óptica, é esperado que o HDL-colesterol seja mais elevado em pacientes com MINOCA do que naqueles com doença obstrutiva, uma vez que seja variável negativamente associada a aterosclerose. Em análise exploratória em pacientes constituintes de uma coorte que avaliou o uso da forma pura do ácido etil-eicosapentenoico em pacientes portadores de triglicérides elevados tratados com estatina foi identificada uma relação inversa entre os níveis séricos de HDL-Colesterol e os volumes basais da placa coronariana medidos pela angiotomografia de coronárias, sugerindo uma forte associação entre níveis elevados de HDL-Colesterol e volumes decrescentes de placa coronariana, independente de vários fatores

de risco tradicionais, incluindo idade, hipertensão, triglicérides basal, diabetes e tabagismo(163).

Portanto, probabilisticamente, os pacientes com MINOCA nesta coorte apresentam uma grande similaridade na frequência de fatores de risco para aterosclerose em comparação àqueles com doença obstrutiva, não sendo constatada diferença em 20 variáveis testadas e, ao se analisar de maneira aprofundada das três variáveis independentes, não se exclui a hipótese de que os pacientes MINOCA primário sejam portadores de uma mesma entidade clínica daqueles com doença obstrutiva, porém com uma menor extensão de doença aterosclerótica. Este estudo possui como principal limitação testar uma hipótese indiretamente, ou seja, através da avaliação do gradiente de fatores de risco, ao invés de testar a hipótese diretamente pelo estudo da doença. Por este motivo, trata-se de um estudo exploratório sobre a real identidade etiológica de MINOCA. Ademais, diante de um portador de IAM primário e ausência de doença obstrutiva, pensar em um *continuum* aterosclerótico aparenta ser mais plausível diante destes resultados do que em outras possibilidades etiológicas, devendo-se destacar a relevância clínica do entendimento destes resultados, através da desconstrução do pensamento de que MINOCA está dissociada de doença aterosclerótica, a qual inclui diversos fatores de risco para prevenção e condutas bem definidas para recorrência de eventos.

MINOCA e prognóstico em relação a portadores de SCA e doença obstrutiva.

Vários questionamentos permeiam a hipótese levantada nesta Tese de que MINOCA apresente um prognóstico substancialmente mais benigno do que o infarto tradicional por obstrução coronariana. O principal deles, caso MINOCA apresente um prognóstico semelhante, deveríamos considerar o mesmo paradigma de tratamento a despeito dos achados angiográficos ou modificá-lo? Nossa análise documentou o prognóstico no seguimento tardio de pacientes com infarto agudo do miocárdio sem doença arterial coronariana obstrutiva, sugerindo que este não seja substancialmente mais benigno do que nos pacientes com doença obstrutiva. Portanto, tomando-se por base a similaridade de fatores de risco e taxa de eventos não desprezível, conclui-se que este paradigma de tratamento deva ser o mesmo.

Acreditou-se, ao longo dos anos, que MINOCA possuísse um prognóstico mais benigno do que a doença coronariana obstrutiva, pela ausência de obstruções ateroscleróticas (85). Diante de um paciente com suspeita de infarto do miocárdio submetido a estratificação invasiva por angiografia coronária, que não demonstra obstrução, há uma ideia amplamente difundida de outra possibilidade diagnóstica ou ausência de gravidade clínica, sendo muito

frequente a suspensão de medicações previamente instituídas ou a não continuidade dos cuidados após o evento clínico inicial. Esta Tese demonstra que tais pacientes não possuem um prognóstico bom o suficiente para estas tomadas de decisão.

A respeito da incidência de eventos, uma revisão sistemática recente selecionou um pequeno número de estudos comparativos disponíveis na literatura e demonstrou que a mortalidade por todas as causas em 12 meses apresentava diferença significativa, porém não desprezível, com 3,5% (IC 95% 2,2 – 4,7%) para o grupo MINOCA versus 6,7% (IC 95%: 4,3 – 9,0%), OR 0,59 (IC 95%: 0,41 – 0,83, P = 0,003) (90). Além desta revisão, diversos estudos observacionais mais recentes demonstram taxas de eventos também significativas, com pouca diferença entre MINOCA e infarto obstrutivo (89,93,159,164,165). Como estes estudos falham em demonstrar uma diferença prognóstica inconteste, seguindo esse raciocínio pragmático, definimos um ponto de corte 70% de superioridade prognóstica em comparação de IAM tradicional. O resultado encontrado foi um *hazard ratio* de 0,43 (IC 95%: 0,19 – 0,99), ou seja, acima deste limite pré-especificado de 0,3 o *hazard*, impedindo-nos de garantir que MINOCA tenha uma evolução substancialmente melhor que os pacientes com aterosclerose coronariana durante o seguimento a longo prazo.

Via de regra, evidências da literatura demonstram que os pacientes MINOCA apresentam taxas de mortalidade numericamente mais baixas, porém muitas vezes sem diferença estatística, como por exemplo em subanálise do estudo ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial*) (159) que demonstra mortalidade em um ano nos pacientes com MINOCA 4,7% vs NÃO MINOCA 3,6%; P = 0,43, bem como no mais recente estudo VIRGO (89), que comparou esta evolução prognóstica em indivíduos jovens com infarto (0,6% vs 2,3%; P = 0,07).

A frequência de reinternação por infarto do miocárdio em nossa coorte foi três vezes menor no grupo MINOCA, apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa (2,7% vs 8,9%, P = 0,11), certamente por uma limitação do tamanho amostral. Entretanto, há também divergências na literatura quanto ao risco de reinfarto, a julgar pelos dados discrepantes da análise *post hoc* do mesmo estudo ACUITY previamente citado (0,5% vs 8,3%; P < 0,0001) (159) em relação à ausência de diferença demonstrada em registro prospectivo coreano (HR, 1.23; IC a 95% 0.65 – 2.31, P=0.38) (165). Apesar desta discordância, é plausível inferir, inclusive com dados desta Tese (166), que quanto maior a extensão da estenose coronariana, mais chance de recidiva do infarto agudo do miocárdio.

É sabido que há uma miríade de variáveis clínicas capazes de influenciarem os desfechos em portadores de SCA, sendo a anatomia, apesar de significativa, apenas um destes

fatores dentre tantos outros envolvidos (1,70,80). Portanto, no cômputo geral, a julgar pelo completo quadro clínico e epidemiológico do paciente com SCA, há pouca diferença entre MINOCA e DAC obstrutiva (160,167), devendo os pacientes portadores dessa condição clínica serem devidamente aconselhados e orientados, recebendo um tratamento adequado, independente da alteração anatômica encontrada (28).

Apesar do caráter pragmático e da nítida relevância clínica, limitações desta análise devem ser reconhecidas: um tamanho amostral pequeno, que pode incorrer em erro tipos I e II, além de tratar-se de estudo unicêntrico, passível de viés de seleção.

Pensamento médico e tomada de decisão em Síndromes Coronarianas Agudas

Sabe-se que modelos matemáticos de predição são mais acurados e calibrados do que o julgamento subjetivo (32). Esta Tese avaliou o nível de concordância entre o julgamento do especialista, tomando por base informações habitualmente utilizadas na prática diária, com um modelo matemático validado na literatura para predição de re-estenose e indicação judiciosa de SEF (37). Evidenciada uma fraca concordância, com a opinião do especialista superestimando sobremaneira a indicação de SEF. Em média, nesta coorte de indivíduos portadores de SCA, o risco de re-estenose em um ano foi inferior a 10%, com apenas 9% dos indivíduos apresentando uma probabilidade prevista superior a este valor (Figura 13).

Uma justificativa para esta fraca concordância é que a mente humana está sujeita a diversos tipos de heurísticas e vieses, como o viés de averiguação ou de resposta, que determina que nossas decisões sejam pré-moldadas por pensamentos já estabelecidos, ou pelo viés de representatividade, onde relacionamos a probabilidade pré-teste de re-estenose a nossas crenças, não recorrendo necessariamente a uma taxa base confiável (100). Exemplo disso é que, na coorte que gerou o modelo preditor MASS-DAC, cuja análise corresponde a mais de 27000 ICP, a presença diabetes mellitus, apesar de possuir associação independente com o desfecho revascularização do vaso-alvo (TVR), associou-se a um risco de re-estenose menos significativo do que a realização do procedimento em caráter de urgência, além de apresentar o menor coeficiente beta estimado entre as variáveis independentes constituintes do modelo (Tabela 12). No entanto, quando pensamos em diabetes, tendemos a superestimar a sua importância no papel da re-estenose.

Ao avaliarmos a amostra de pacientes portadores de doença multiarterial e SCA, vimos que há uma escassez de preditores independentes associados ao procedimento cirúrgico. Na constituição dos submodelos está demonstrado que diversas variáveis clínicas,

classicamente associadas a opção pelo tratamento cirúrgico ou por sua recusa, foram consideradas, no entanto nenhuma delas associou-se independentemente ao desfecho. Portanto, pode-se inferir que o raciocínio econômico que pondera riscos e benefícios não é adequadamente contemplado no processo de decisão, sendo, portanto, baseado na regra heurística de que gravidade anatômica é indicativo de cirurgia.

Das variáveis independentes, metade associa-se com a condição anatômica, direta ou indiretamente, que são presença de anatomia grave e angioplastia prévia. A primeira, associada positivamente, demonstra que um indivíduo multiarterial com padrões anatômicos críticos possui quase quatro vezes mais chance de submeter-se ao tratamento cirúrgico, enquanto na presença de ICP prévia há uma associação inversa, com 80% menos chance de isso ocorrer, sendo a decisão por uma modalidade terapêutica em eventos prévios um molde para opções não cirúrgicas subsequentes.

O processo de tomada de decisão por uma terapia como cirurgia de revascularização miocárdica deve ser pautado por um pensamento econômico. Saber que a cirurgia é mais eficaz do que as outras modalidades de tratamento em reduzir a ocorrência de desfechos maiores em pacientes multiarteriais é importante, mas não é o suficiente. O preço a ser pago pela cirurgia é componente fundamental nesta equação. Diversos parâmetros clínicos como idade, presença de disfunção renal, disfunção ventricular, gravidade anatômica e comorbidades, são independentemente associados a desfechos de morbimortalidade e já são valorizados no contexto dos modelos probabilísticos utilizados para predição de risco (168-170). Na presente coorte, entretanto, percebe-se que tais variáveis não influenciam na escolha médica por cirurgia, dada a paucidade de preditores que persistiram no modelo etiológico final.

Assim como na opção pelo SEF, acreditamos que esta análise descortina a presença de heurísticas e vieses na opção por esta modalidade de tratamento. A representatividade e ancoragem impostas pela anatomia crítica e pela intervenção prévia, não cirúrgica, influencia sobremaneira na opção pela cirurgia.

8 CONCLUSÕES

Conclusões Específicas

- O refinamento da análise angiográfica em portadores de SCA demonstrou que dados anatômicos contribuem para a predição de eventos recorrentes não fatais e óbito cardiovascular em SCA. Por outro lado, dados clínicos são capazes de prever morte, mas não influenciam na probabilidade de desfechos não fatais.
- A quantificação da extensão da doença coronária por meio de escores angiográficos não oferece vantagem prognóstica em relação à simples descrição do número de artérias acometidas em pacientes com SCA submetidos a coronariografia.
- Em pacientes portadores de SCA, dados clínicos complementam o valor prognóstico da anatomia coronária, devendo a estratificação de risco ser baseada no paradigma clínico-anatômico.
- O escore GRACE tem baixa acurácia na predição da anatomia coronária, não sendo capaz de discriminar grupo de indivíduos com baixa probabilidade de "anatomia crítica". O paradigma clínico deve ser complementado com outras informações, eventualmente associações com outros modelos preditores para uma melhor discriminação daqueles que melhor se beneficiarão de uma avaliação invasiva por angiografia coronariana.
- É possível prever com acurácia moderada a presença de anatomia crítica a partir de variáveis que representem fatores de risco para aterosclerose e gravidade clínica da SCA. Análise em coorte de validação deverá ser realizada a posteriori, para que este modelo preditor seja submetido ao mesmo escrutínio probabilístico que esta Tese realizou com o modelo clínico GRACE.
- A ausência de contraste entre os grupos MINOCA e infarto com obstrução quanto a fatores etiológicos e a escassez de discriminantes independentes destas duas condições sugere que MINOCA não seja uma entidade nosológica diversa, mas sim constituinte de um espectro menos grave da doença aterosclerótica instável.
- Pacientes com MINOCA não apresentam incidência desprezível de eventos clínicos recorrentes ao longo do seguimento, não sendo possível afirmar que esta seja uma entidade de prognóstico benigno.
- A comparação entre o julgamento clínico e modelo matemático para melhor escolha da órtese no tratamento percutâneo da SCA evidencia que o julgamento clínico

superestima a necessidade de stent farmacológico nestes pacientes, sugerindo que estamos propensos a vieses cognitivos em processos de decisões, e que não recorreremos à “taxa base” para estimarmos o risco de re-estenose intra-stent.

- A escassez de preditores independentes para a tomada de decisão por cirurgia de revascularização do miocárdio em portadores de SCA sugere que o raciocínio econômico baseado em características que conotam risco ou benefício não predomina diante da regra heurística de que gravidade anatômica seja indicativa de cirurgia.

Conclusão Geral

Esta tese contribui para nossa percepção de que expectativa clínica não garante realidade conceitual. Gerando observações que fogem ao senso comum, apontamos direções que mais se aproximam da racionalidade do pensamento médico no cenário de SCA.

REFERÊNCIAS

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. *Circulation* [Internet]. 2014;130(25):2354–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000133>.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(3):267–315. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv320>.
3. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(3):226–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1002358>.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama* [Internet]. 2000;284(7):835. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.284.7.835>.
5. Chang WC, Steyerberg EW, Topol EJ, Pieper KS, Lee KL, Armstrong PW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557–67.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD FK. the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
7. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: Useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072–8.
8. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV, et al. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk. *Circulation* [Internet]. 2009;119(17):2408–16. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>.
9. Kachalia A, Mello MM. Defensive medicine--legally necessary but ethically wrong?: Inpatient stress testing for chest pain in low-risk patients. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Jun 24;173(12):1056–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689540>.
10. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic Value of Angiographic Indices of Coronary Artery Disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(June):1854–66.

11. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1985;5(5):1055–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80005-X).
12. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219–27.
13. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Mar 5;360(10):961–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804626>.
14. Farooq V, Head SJ, Kappetein AP, Serruys PW. Widening clinical applications of the SYNTAX Score. *Heart*. 2014;100(4):276–87.
15. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan M V., Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: Synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Oct 1;62(14):1219–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933535>.
16. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389–97.
17. Palmerini T, Caixeta A, Genereux P, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* [Internet]. 2012;163(3):383–391.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.010>.
18. Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639–50.
19. Farooq V, Vergouwe Y, Génereux P, Bourantas C V., Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Validation of the logistic clinical syntax (synergy between percutaneous coronary interventions with taxus and cardiac surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):737–45.
20. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren D V., Bourantas C V., Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: Insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):423–32.

21. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(19):2345. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.163.19.2345>.
22. Correia LCL, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. Valor prognóstico do Escore de Risco GRACE versus Escore de Risco TIMI em síndromes coronarianas agudas TT - Prognostic Value of GRACE Scores versus TIMI Score in acute coronary syndromes. *Arq bras cardiol* [Internet]. 2010;94(5):613–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000500007%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0066-782X2010000500007.
23. Hermann LK, Newman DH, Pleasant WA, Rojanasartikul D, Lakoff D, Goldberg SA, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1128–33.
24. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869–79.
25. Agewall S, Daniel M, Eurenus L, Ekenbäck C, Skeppholm M, Malmqvist K, et al. Risk factors for myocardial infarction with normal coronary arteries and myocarditis compared with myocardial infarction with coronary artery stenosis. *Angiology*. 2012;63(7):500–3.
26. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul 22;341(4):226–32. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.104.3.365>.
27. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med* [Internet]. 2013 Feb;273(2):182–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>.
28. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality! *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):1–5.
29. Bornstein BH, Emler AC. Rationality in medical decision making : a review of the literature on doctors ' decision-making biases. *Evaluation*. 2000;97–107.
30. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* [Internet]. 1974 Sep 27;185(4157):1124–31. Available from: http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=50dTR_X6V5AC&oi=fnd&pg=PA167&dq=heuristics+and+biases+kahneman&ots=NbeV6_Wdby&sig=tZzF2w-c5ATSLCcuY03Oqosidok.
31. Croskerry P, Norman G. Overconfidence in Clinical Decision Making. *Am J Med*. 2008;121(5 SUPPL.):24–9.

32. Miller DJ, Spengler ES, Spengler PM. A meta-analysis of confidence and judgment accuracy in clinical decision making. *J Couns Psychol* [Internet]. 2015;62(4):553–67. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/cou0000105>.
33. Kahneman D, Klein G. Conditions for intuitive expertise: A failure to disagree. *Am Psychol* [Internet]. 2009;64(6):515–26. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0016755>.
34. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 17;368(3):254–65. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1210816>.
35. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2659–73.
36. Ryan J, Cohen DJ. Are Drug-Eluting Stents Cost-Effective? *Circulation*. 2006;114(16):1736–44.
37. Yeh RW, Normand SLT, Wolf RE, Jones PG, Ho KKL, Cohen DJ, et al. Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(14):1557–64.
38. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(11):999–1010. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1308075>.
39. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2008;359(7):688–96.
40. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: The Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J*. 2012;33(16):2035–43.
41. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J, Faxon DP, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 May 21;360(21):2165–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458363>.
42. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1980 Oct 16;303(16):897–902. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00043764-198110000-00020>.
43. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, et al. Coronary Arteriographic Findings Soon after Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Aug 14;315(7):417–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198608143150703>.

44. Jones WB, Riley CP, Reeves TJ, Sheffield LT. Natural history of coronary artery disease. *Bull N Y Acad Med* [Internet]. 1972 Oct;48(9):1109–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4507062><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1806848>.
45. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Jun 23;330(25):1782–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199406233302503>.
46. Gould KLL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* [Internet]. 1974 Jan 1;33(1):87–94. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90743-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90743-7).
47. Gould KL. Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009;2(8):1009–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.06.004>.
48. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 15;360(3):213–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0807611>.
49. BRUSCHKE AVG, PROUDFIT WL, SONES FM. Progress Study of 590 Consecutive Nonsurgical Cases of Coronary Disease Followed 5-9 Years. *Circulation* [Internet]. 1973 Jun;47(6):1147–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.47.6.1147>.
50. Brymer JF, Buter TH, Walton JA, Willis PW. A natural history study of the prognostic role of coronary arteriography. *Am Heart J* [Internet]. 1974 Aug;88(2):139–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4841215>.
51. Parker J, Di Giorgi S, West R. Selective Coronary Arteriography: Arteriographic Patterns in Coronary Heart Disease. *Can Med Assoc J*. 1966;95:291–4.
52. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854–66.
53. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1970;83:78–92.
54. Investigators CP. Pathophysiology and Natural History Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass. *Circulation*. 1983;68(5):939–50.
55. Investigators CP, Associates T. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Comparability of entry characteristics and

- survival in randomized patients and nonrandomized patients meeting randomization criteria. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1984 Jan;3(1):114–28. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80437-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80437-4).
56. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Vol. 51, *The American Journal of Cardiology*. 1983. p. 606.
 57. Yildirim E, Iyisoy A, Celik M, Yuksel UC, Acikel C, Bugan B, et al. The Relationship Between Gensini Score and In-Hospital Mortality in Patients with ST- Segment Elevation Myocardial Infarction. 2017;30(1):32–41.
 58. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: The clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(7):495–503.
 59. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. *Br Heart J*. 1977;39(1968):733–9.
 60. Harris PJ, Harrell FE, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*. 1979;60(6):1259–69.
 61. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* [Internet]. 1981;63(2):285–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7449052>.
 62. Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T. Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arterioscler An Off J Am Hear Assoc Inc* [Internet]. 1982 May;2(3):208–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.2.3.208>.
 63. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass 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* [Internet]. 2013;381(9867):629–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5).
 64. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: The residual SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165–74.
 65. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C V., Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128(2):141–51.
 66. Farooq V, Girasis C, Magro M, Onuma Y, Morel MA, Heo JH, et al. The CABG

- SYNTAX Score - an angiographic tool to grade the complexity of coronary disease following coronary artery bypass graft surgery: from the SYNTAX Left Main Angiographic (SYNTAX-LE MANS) substudy. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Mar;8(11):1277–85.
67. Farooq V, Girasis C, Magro M, Onuma Y, Morel M-A, Heo JH, et al. The coronary artery bypass graft SYNTAX Score: final five-year outcomes from the SYNTAX-LE MANS left main angiographic substudy. Vol. 9, *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. France; 2013. p. 1009–10.
 68. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PAL, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011;58(12):1211–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.020>.
 69. Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381(9867):639–50.
 70. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.
 71. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77.
 72. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Hear J*. 2012;33(24):3098–104.
 73. Lemeshow S, Gauducheau E, Roques F, Nashef SAM, Michel P, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2002;16(1):9–13.
 74. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: Age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation*. 2009;119(24):3053–61.
 75. Ranucci M, Castelvechchio S, Conte M, Megliola G, Speziale G, Fiore F, et al. The easier, the better: Age, creatinine, ejection fraction score for operative mortality risk stratification in a series of 29,659 patients undergoing elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2011;142(3):581–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.064>.

76. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease the clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):317–26.
77. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, De Vries T, Goedhart D, Morel MA, et al. Value of age, creatinine, and ejection fraction (acef score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the “All-Comers” LEADERS Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):47–56.
78. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2011;4(3):287–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.013>.
79. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 25;24(3):107–38. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy462/5079081>.
80. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Aug 29;1–79. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa575/5898842>.
81. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–53.
82. Poku N, Noble S. Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2017;15(1):7–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2017.1266256>.
83. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2018;(Lv):204887261878241. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2048872618782414>.
84. Pasupathy S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - Diagnosis and management. *Eur Cardiol Rev* . 2015;10(2):79–82.
85. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475–81.
86. S. P, R. T, M. A, D. C, M. W, C. Z, et al. Clinical profile of acute myocardial infarction patients in the absence of significant coronary artery disease. *Hear Lung Circ*

- [Internet]. 2015;24:S142. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72102904>.
87. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. 2018.
 88. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006 Jul;166(13):1391–5.
 89. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Jul 3;7(13). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009174>.
 90. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70.
 91. J.E. T-H, H. J, H.R. R, S. A, E.S. B, T.M. B, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019;139(18):E891–908. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L629650900>.
 92. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiol*. 2020;145(9):543–52.
 93. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, Wang Y, Pauspathy S, Messenger J, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: Outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J*. 2020;41(7):870–8.
 94. Croskerry P. From Mindless to Mindful Practice — Cognitive Bias and Clinical Decision Making. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jun 27;368(26):2445–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1303712>.
 95. Simon HA. What Is an Explanation of Behavior? *Psychol Sci*. 1992;3(3):150–61.
 96. Evans JSBT. Dual-processing accounts of reasoning, judgment, and social cognition. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:255–78.
 97. Stanovich KE, West RF. "Individual differences in reasoning: Implications for the rationality debate? *Behav Brain Sci*. 2003;26(4):527.

98. Kahneman D. Two Systems. In: *Thinking, Fast and Slow*. First Edit. New York: Farrar, Straus and Giroux; 2011. p. 499.
99. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* (80-) [Internet]. 1974 Sep 27;185(4157):1124–31. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.185.4157.1124>.
100. Croskerry P. Achieving quality in clinical decision making: Cognitive strategies and detection of bias. *Acad Emerg Med*. 2002;9(11):1184–204.
101. Tversky A, Kahneman D. Availability: A heuristic for judging frequency and probability. *Cogn Psychol*. 1973;5(2):207–32.
102. Mussweiler T, Strack F. The use of category and exemplar knowledge in the solution of anchoring tasks. *J Pers Soc Psychol*. 2000;78(6):1038–52.
103. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930–7.
104. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331–6.
105. Review C, Communication S, Principles G. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 27;310(20):2191. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>.
106. Tavella R, Pasupathy S, Beltrame JF. MINOCA – A personalised medicine approach ☆. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;267:54–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.077>.
107. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457–64.
108. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, et al. Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* [Internet]. 2003 Oct 22;290(16):2174. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.290.16.2174>.
109. Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med* [Internet]. 2008 Jan 15;27(1):36–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.2980>.
110. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143–9.
111. Saka K, Hibi K, Kozuma K, Maejima N, Okada K, Matsuzawa Y, et al. Relation

- Between the SYNTAX Score and Culprit Vessel Vulnerability in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Apr;8(4):496–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.022>.
112. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2).
 113. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: A review. *Am Heart J* [Internet]. 2013;165(4):441–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.12.020>.
 114. D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2012;33(3):507–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2012.01.001>.
 115. Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino M, Garcia G, Maraux M, et al. Acurácia dos escores GRACE e TIMI na predição da gravidade angiográfica da síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012;99(3):818–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001200007&lng=pt&nrm=iso&tlng=en.
 116. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite End Points in Clinical Research: A Time for Reappraisal. *Circulation*. 2017;135(23):2299–307.
 117. Moise A, Clement B, Saltiel J. Clinical and angiographic correlates and prognostic significance of the coronary extent score. *Am J Cardiol*. 1988;61(15):1255–9.
 118. Schulze RA, Pitt B, Griffith LSC, Ducci HH, Achuff SC, Baird MG, et al. Coronary angiography and left ventriculography in survivors of transmural and nontransmural myocardial infarction. *Am J Med*. 1978;64(1):108–13.
 119. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J* [Internet]. 2012;164(4):547-552.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.007>.
 120. Viana M dos S, Lopes F, Cerqueira Junior AM dos S, Suerdieck JG, da Silva AB, da Silva ACB, et al. Incremental prognostic value of the incorporation of clinical data into coronary anatomy data in acute coronary syndromes: SYNTAX-GRACE score. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Dec 1;109(6):527–32.
 121. Onuk T, Güngör B, Ipek G, Karataş MB, Çanga Y, Akyüz Ş, et al. Comparison of Long-term prognostic value of baseline SYNTAX and clinical SYNTAX scores in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *Coron Artery Dis*. 2016;27(4):311–8.

122. SJ B, Alapati V, Chan D, Da-Wariboko A, Kaid Y, Latyshev Y, et al. The SYNTAX II Score Predicts Mortality at 4 Years in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2018;30(8):290–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906264/>.
123. FR R, MS L. SYNTAX II in the “real world” - A practical approach to coronary risk-stratification. [Internet]. Vol. 92, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. United States; 2018. p. 48–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917217/>.
124. He C, Song Y, Wang C shi, Yao Y, Tang X fang, Zhao X yan, et al. Prognostic Value of the Clinical SYNTAX Score on 2-Year Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017;119(10):1493–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.031>.
125. Van Den Berg HA. Occam’s Razor: From Ockham’s via Moderna to Modern Data Science. *Sci Prog* [Internet]. 2018 Sep 1;101(3):261–72. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3184/003685018X15295002645082>.
126. Haitjema H. Occam’s Razor. *Groundwater* [Internet]. 2019 May 8;57(3):349–349. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/gwat.12881>.
127. Newman TA, Takasugi JE, Matute-Bello G, Virgin JB, Backhus LM, Adamson R. Occam’s Razor versus Hickam’s Dictum. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Nov;14(11):1709–13. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201701-087CC>.
128. Orozco-Sevilla V, Coselli JS. Commentary: Occam’s razor: The simplest solution is always the best. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. United States; 2020.
129. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: The Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;33(24):3098–104.
130. Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, Vatan MB, Keser N, Akdemir R, et al. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol* [Internet]. 2014;63(1):24–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.06.017>.
131. Bekler A, Altun B, Gazi E, Temiz A, Barutçu A, Güngör Ö, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2015;15(10):801–6.
132. Hammami R, Jdidi J, Mroua F, Kallel R, Hentati M, Abid L, et al. Accuracy of the TIMI and GRACE scores in predicting coronary disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2018;37(1):41–9.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.05.012>.

133. Saha T, Khalequzzaman M, Akanda MAK, Saha S, Tushar AZ, Ahmed R, et al. Association of GRACE Risk Score with Angiographic Severity of Coronary Artery Disease in patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc J [Internet]*. 2015 Aug 28;8(1):30–4. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/CARDIO/article/view/24765>.
134. Avci BK, Ikitimur B, Tok OO, Cimci M, Erturk E, Omar TB, et al. The role of GRACE score in the prediction of high-risk coronary anatomy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2015;73(8):592–7.
135. Silvano G, Silva L, Faria E, Trevisol D. The GRACE score is not a good predictor of angiographic complexity in acute coronary syndrome. *J Transcatheter Interv*. 2019;27:1–6.
136. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Res J, Verheugt FW, Krauss XH, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Apr;7(4):717–28.
137. I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med [Internet]*. 1986 Jun 5;314(23):1465–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198606053142301>.
138. Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1994 Aug;24(2):384–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109794902925>.
139. Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, Brand M van den, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1986 Apr;7(4):729–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109786803308>.
140. Mathey DG, Rodewald G, Rentrop P, Leitz K, Merx W, Messmer BJ, et al. Intracoronary streptokinase thrombolytic recanalization and subsequent surgical bypass of remaining atherosclerotic stenosis in acute myocardial infarction: complementary combined approach effecting reduced infarct size, preventing reinfarction, and impr. *Am Heart J*. 1981 Dec;102(6 Pt 2):1194–201.
141. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative. *Lancet (London, England) [Internet]*. 1994 Feb 5;343(8893):311–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7905143>.
142. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials.

- Lancet (London, England). 2003 Jan;361(9351):13–20.
143. Granger CB, Goldberg R, Dabbous O, Pieper K, Eagle K, Cannon C, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(19):2345. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.163.19.2345>.
 144. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama*. 2000;284(7):835.
 145. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(3):2153–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.255>.
 146. Violi F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. Study. *Atherosclerosis*. 1996;120(1–2):25–35.
 147. Noble MIM, Holland AJD, Dews I, Marks CE, Vandenburg M, Stephens J. Prevention of atherosclerotic complications with ketanserin. *Br Med J*. 1989;298(6675):752.
 148. Balsano F, Violi F, Aguglia F, Lenzi GL, Prati PL, Rasura M, et al. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease: A double-blind placebo-controlled study. *Circulation*. 1993;87(5):1563–9.
 149. Beigel R, Matetzky S, Gavrielov-Yusim N, Fefer P, Gottlieb S, Zahger D, et al. Predictors of high-risk angiographic findings in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 Apr 1;83(5):677–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.25081>.
 150. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: A substudy from the national heart, lung and blood institute-sponsored women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23(6):511–9.
 151. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, Johnson BD, Sopko G, Sharaf BL, et al. Extent of coronary atherosclerosis and arterial remodelling in women: the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(4):405–13.
 152. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019;132(3):335–46.
 153. Iqbal SN, Feit F, Mancini GBJ, Wood D, Patel R, Pena-Sing I, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* [Internet].

- 2014;167(5):715–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.011>.
154. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414–25.
 155. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, Debski A, Knaapen P, Schumacher SP, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results From the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018.
 156. M.P. O, A. D, M. S, M. M, Z. C, A.D. S, et al. Optical coherence tomography in patients with acute myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39:570. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627214588>.
 157. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383–90.
 158. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 SUPPL.):62–72.
 159. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):285–93.
 160. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack C V., Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early. *Am Heart J*. 2006;152(4):641–7.
 161. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.
 162. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, Sipahi I, Schoenhagen P, Kapadia S, et al. Relationship Between Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Disease Burden Measured by Intravascular Ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1967–75.
 163. Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, Dahal S, Onuegbu A, Cai AN, et al. Association of high-density lipoprotein levels with baseline coronary plaque volumes by coronary CTA in the EVAPORATE trial. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020;305:34–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.014>.

164. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* [Internet]. 2011;146(2):207–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.001>.
165. EH C, Chang K, KY L, Lee D, JG K, Ahn Y, et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019;8(14):e011990. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284804/>.
166. Viana MS, Correia VCA, Ferreira FM, Lacerda YF, Bagano GO, Fonseca LL, et al. Competência Prognóstica Distinta entre Modelo Clínico e Anatômico em Síndromes Coronarianas Agudas: Comparação por Tipo de Desfecho. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 Aug 19;115(2):219–25. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20190062>.
167. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of Patients With Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 Jun;7(3):285–93. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606>.
168. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jun;15(6):816-22; discussion 822-3.
169. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003 May;24(9):882-3.
170. John D. Puskas, Patrick D. Kilgo, Vinod H. Thourani, William Cooper, Robert A. Guyton, Michael Halkos, Show all authors. The Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:26–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.086>

APÊNDICES

Apêndice A – Letter “The Urgent Need to Revisit Myocardial Infarction Definitions for Scientific Purposes” aceito na Circulation

Letter to the Editor: The Urgent Need to Revisit Myocardial Infarction Definitions for Scientific Purposes

Authors: Luis C. L. Correia, MD, PhD; Mateus S. Viana, MD Affiliation: Medical and Public Health School of Bahia, Brazil.

Corresponding Author

Luis C. L. Correia
14502 Sugar Citrus Dr., Winter Garden, Florida, US Zip Code: 34.787
Phone Number: +1 (407) 576-7505
Email: luis.correia@bahiana.edu.br

Word Count: 500

Key-words: myocardial infarction; outcomes; ischemia trial

The Urgent Need to Revisit Myocardial Infarction Definitions for Scientific Purposes

We thank the authors of ISCHEMIA for presenting such a comprehensive analysis on the intriguing outcome of myocardial infarction (MI)¹. The value of a secondary analysis is not to prove the unproven, but to promote an explanatory understanding of the primary result. In this sense, the data showed nuances that support our criticism regarding the appropriateness of current definitions of MI for scientific purposes.

First, the findings reinforce that MI is actually a composite outcome, resulting from the combination of opposite direction events. In a trial that compares intervention versus no intervention, a possible beneficial effect found in spontaneous MI tends to be cancelled out by procedural MI. An outcome is a methodological tool to test a scientific concept. Any treatment has two concepts: efficacy and safety. Spontaneous MI is a measure of efficacy in preventing cardiovascular events, while procedural MI is a safety measure. In order to clearly demonstrate these two properties, they must be evaluated separately. By knowing both in separate, a thoughtful physician will balance benefits and harms by an “economical” decision.

The current publication compares different types of infarction between invasive and conservative arms. As expected, procedural MI was 2.8 fold greater in the invasive arm. Most intriguing, spontaneous MI was 40% lower in the invasive arm, a finding not observed in previous trials²⁻⁴. Two explanatory hypothesis emerge: causal and methodological. In the first, greater ischemia burden in ISCHEMIA increased the effect size of the intervention in preventing spontaneous MI. However, since type I myocardial infarction is due to plaque rupture or erosion, not chronic ischemia, this causal mechanism could only

explain differences in type 2 myocardial infarction, which only accounted for 21% of non-procedural MI and was similar between the two groups.

Therefore, we must consider the second mechanism: ascertainment bias. Non-ST elevation MI (NSTEMI) is a subjective outcome, prone to bias in non-blinded studies. As detection of necrosis becomes highly sensitive, association of positive markers and subtle clinical events becomes more common. Then, clinical interpretation of such common events by a non-blinded researcher is anchored by the knowledge that a patient is not “protected” by previous revascularization⁵. This mechanism creates a bias towards more MI in the non-revascularized arm.

On the contrary, ST-elevation MI (STEMI) is an objective outcome, less vulnerable to ascertainment bias. If NSTEMI and STEMI goes in different directions, ascertainment bias is to be strongly considered. Although the current article did not provide discrimination between these two types of MI, it provided a proxy: complicated MI. According to our expectation, there was only a 5% relative difference of this outcome between the groups, compared with a 47% difference of type I MI.

We believe trials definition of MI must be revisited. First, procedure and spontaneous MI should be defined as separate outcomes, with different conceptual meanings; second, efforts should be made to standardize a definition of MI better suited for scientific purposes; finally, STEMI should be always reported and utilized in sensitivity analysis to test the veracity of NSTEMI.

References

1. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation*. 2021;143:790-804. doi:10.1161/circulationaha.120.047987.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. The Evolving Pattern of Symptomatic Coronary Artery Disease in the United States and Canada: Baseline Characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):208-212. doi:10.1016/j.amjcard.2006.07.082
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-1516. doi:10.1056/NEJMoa070829
4. Clinic M, August P, Queens YH, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515. doi:10.1056/NEJMoa0805796
5. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*. 1974;185(4157):1124-1131. doi:10.1126/science.185.4157.1124

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Registro de Síndrome Coronariana Aguda - RESCA

Marcadores Inflamatórios em SCA

Introdução

O Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael tem como um de seus objetivos pesquisar as características e acompanhar a evolução dos nossos pacientes, com o objetivo de melhorar o conhecimento sobre as doenças de nosso meio e a qualidade de nossos serviços. Especificamente, o objetivo deste trabalho é determinar características clínicas e laboratoriais que ajudem os médicos a determinar o prognóstico dos pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio. Este tipo de estudo é exclusivamente observacional não havendo, portanto, nenhuma interferência na condução do diagnóstico e do tratamento que o seu médico estabeleceu.

Se o Sr. (a) aceitar que seus dados estejam disponíveis para análise no nosso banco de dados, serão coletadas informações do seu prontuário fase de avaliação após alta hospitalar e, portanto, o Sr.(a) poderá vir a ser contactado por um dos membros da equipe, para que possa fornecer informações sobre sua evolução. Depois das análises bioquímicas usuais, ao invés de desprezado, seu sangue será congelado para posteriores dosagem que se tornarem necessárias no protocolo de pesquisa. Você poderá também ser convidado para uma voluntária dosagem laboratorial meses após a alta.

Participação Voluntária

A sua decisão de participar deste estudo clínico é completamente voluntária. Se em qualquer momento ou por qualquer razão o Sr. (a) decidir não mais participar do estudo, deverá entrar em contato com o coordenador do estudo e o seu registro será imediatamente excluído.

Confidencialidade

As informações médicas obtidas a seu respeito serão confidenciais e estarão disponíveis apenas ao coordenador do estudo, a quem caberá o armazenamento dos dados. A partir de sua inclusão no banco de dados do estudo você será identificado somente por um número de registro, não havendo, acesso a informações sobre seu nome.

Utilidade das Informações

As informações geradas pelo estudo serão utilizadas em publicações em revistas médicas e apresentação em eventos científicos com o objetivo de expandir os conhecimentos sobre as doenças cardiovasculares. Este estudo não oferece nenhum tipo de remuneração ou outras vantagens diretas aos pacientes participantes ou ao pesquisador.

Aspectos Éticos

O Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael – está eticamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (segundo as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde).

Declaração Voluntária de Entendimento e Anuência

Eu li (ou foi lido para mim) as informações sobre o Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael, tive a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas para todas elas e recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Sou livre para sair deste estudo a qualquer momento e esta decisão não irá afetar minha futura assistência médica nesta instituição. Dou meu consentimento voluntário para fazer parte deste estudo clínico.

Salvador, de _____ de 201_

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Telefones para Contato: _____

Nome do representante legal: _____

Assinatura do representante legal do paciente: _____

Nome da pessoa que obteve o consentimento: _____

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento: _____

Coordenador do Estudo:

Dr. Luís Cláudio Correia - Tel. 3203-3484

Anexo 2 - Ficha de Coleta de Dados

Ficha de Coleta de Dados – RESCA

Ficha de Coleta de Dados – RESCA II () Ficha Discutida

No da ficha: _____ Registro: _____ At UCI: _____ At UE: _____

Nome: _____ Data Nascimento: _____

Telefones: Res _____ Com _____ Cel _____ Parente _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça Autorreferida: P M B A V

Escolaridade: (1) Analfabeto (2) < 1º grau (3) 1º grau (4) 2º grau (5) 3º grau

Data Internamento: _____ Data Alta: _____

Procedência: (1) Emergência (2) Transferido de Setor (3) Transferido de Hospital: _____

Escore de Fragilidade: _____

MINOCA (0) Não (1) Sim

1) **Apresentação Clínica**

Diagnóstico: (0) Angina instável (1) IAM sem EST (2) IAM com EST

Trombose de Stent: (0) Não (1) Aguda (2) Tardia (3) Muito tardia

Critério usado para inclusão: () DAC prévia () Elevação MNM () Alteração Ecg () CATE

Início do Sintoma: Data: _____ Hora: _____ Último Episódio: Data: _____ Hora: _____ (____ h)

Atendimento Emergência: Data: _____ Hora: _____ (____ h)

Tempo Sintoma-porta (horas): _____ Tempo Sintoma-CATE (horas): _____

() Desconforto precordial - Número de episódios: _____ Maior duração (últimas 24h): _____ (____ h)

() Equivalente: _____

Sintomático na chegada: (0) Não (1) Sim

PA (emergência) = _____ FC (emergência) = _____ **Killip:** _____

PCR na Chegada = (0) Não (1) Sim

Motivo da admissão: (0) SCA (1) Outros

2) **Medidas Antropométricas:** Peso: _____ kg Altura: _____ m

3) **Eletrocardiograma**

(0) Normal (1) T invertida (2) Infra ST (3) Supra ST (4) BRE (5) MP ()

Supra de aVR: (0) Não (1) Sim

Mutabilidade: (0) Não (1) Sim Magnitude: _____ mm

Parede principal acometida: (1) Anterior (2) Lateral (3) Inferior

Número de paredes acometidas: _____

Zona Inativa: (0) Não (1) Anterior (2) Lateral (3) Inferior

Dosagens Plasmáticas

Tempo Sintoma-primeira coleta: _____ Tempo Sintoma-coleta D-dímero: _____

Tempo Sintoma-coleta colesterol: _____

	Adm	Pico	Nadir	Jejum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	□P
Troponina I AS														
CK-MBm JO														
Creatinina														
Glicemia														
Hemoglobina														
Plaquetas														
Colesterol T														
HDL-C														
LDL-C														
Triglicérides														
Leucograma		N	B	E	L									
D-Dímero														
Pro-BNP														
PCR UNF														

Antecedentes Médicos

- () Infecção recente ou atual: _____ () Sangramento () Neoplasia
 () ICP – Stent convencional (há ___ anos) () ICP – Stent farmacológico (há ___ anos) () ICP – Stent desconhecido (há ___ anos)
 () DAC () RM () IAM () AVC prévio () Dislipidemia
 () Arteriopatia Periférica () Doença Carotídea () HAS () DM
 () Tabagismo atual () Tabagismo passado – tempo abstinência: _____
 () TRH () Sedentarismo (< 3 x semana) () HF DAC
 () ICC () Menopausa (há ___ anos) () IRC () Diálise () Hipotireoidismo

Ecocardiograma - Data: _____ hora: _____ () Não realizado

	Normal (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)
Função sistólica				
Função diastólica				
Contratilidade segmentar	Sem alteração da contratilidade (0)	Alteração Segmentar da contratilidade (1)	Alteração difusa da contratilidade (2)	

Fração de Ejeção do VE: _____ %

Método	(0) Simpson	(1) Teichholz

	Valor
Diâmetro AE	
Volume AE	

Teste isquêmico - Data: _____ () Não realizado

	Normal (0)	Pouco Positivo (1)	Muito Positivo (2)	% Área Isquêmica
Eco-estresse				
Cintilografia				
Teste Ergométrico				
AngioTC	Normal (0)	Positiva (1)		

TC Escore Ca	
RNM Card	() Realizada () Não realizada

9) Estratégia SCA sem Supra: (0) Conservadora (1) Invasiva

10) Coronariografia - Data: _____ Hora: _____ () Não realizado

Tempo internamento – CAT: _____ horas

Indicação: (0) Não indicado CATE (1) CAT seria indicado, porém impossibilidade clínica de realizar (2) CAT indicado, porém paciente se recusou (3) Houve CAT

Segmento	DA-P	DA-M	DA-D	Dglis	Dg1	Dg2	Sp1	Sp2
Estenose %								
Segmento	Cx-P	Cx-M	Cx-D	Mg1	Mg2			
Estenose %								
Segmento	CD-P	CD-M	CD-D	VP	DP			
Estenose %								
Segmento	TCE							
Estenose %								
Pontes	Ma-DA	Ma-Cx	Sf-Cx	Sf-CD	Sf-DA			
Estenose %								

Estenose: 25%, 50%, 70%, 90%, 99%, 100%

Obstrução	(0) Normal	(1) Obstrução < 50%	(2) Obstrução 50-70%	(3) Obstrução ≥ 70%
Padrão	(0) Uniarterial	(1) Biarterial	(2) Triarterial	(3) TCE sem CD (4) TCE com CD

() Ponte Miocárdica () Trombose de stent () Reestenose intrastent

Hb pré-CATE: ____ Hb pós-CATE: ____ Creat pré-CATE: ____ Creat pós-CATE: ____

Acesso (1) Femoral (2) Radial (3) Braquial

11) Conduta no IAM com EST

Indicação de reperfusão:	(0) Indicação de reperfusão	(1) Sem indicação de reperfusão por chegada tardia	(2) Sem indicação de reperfusão por melhora clínica	(3) Contra-indicação
Reperfusion:	(0) Ausência de estratégia de reperfusão	(1) CAT primário, sem angioplastia	(2) Angioplastia primária	(3) Trombólise
Resolução dor após angioplastia ou trombólise:	(0) Não		(1) Sim	
Segmento ST angioplastia ou trombólise:	Antes = ___ mm		Depois (60 minutos) = ___ mm	
TIMI pré-ATC:	TIMI pós-ATC:			
Angioplastia tardia:	(0) Não	(1) De artéria ocluída	(2) De artéria aberta	(3) Resgate
Atraso:	(0) Não		(1) Sim	
IAM em parede anterior:	(0) Não		(1) Sim	
Droga Emergência	(0) Não Usou		(1) Usou	OBS
AAS				
Clopidogrel				
Ticagrelor				
Enoxa IV				
rt-PA				

12) Angioplastia - Data: _____ () Não Realizado

Indicação: (0) Não indicado ICP (1) ICP indicado, impossibilidade clínica (2) ICP indicado, impossibilidade anatômica (3) ICP indicado, paciente recusou (4) Houve ICP

Tempo CAT – ICP: _____ horas

Número de artérias abordadas: (1) (2) (3)

Tipo: (0) Balão (1) Apenas stent convencional (2) Algum stent farmacológico

ICP da artéria culpada: (0) Não (1) Sim ICP completa: (0) Não (1) Sim

Número de stents implantados: _____

	Balão	Stent C	Stent F	Tipo
DA				
Cx				
CD				
Ponte				

	Pré	Pós
Troponina		
CK-MB		
Hemoglobina		
Plaquetas		
Creatinina		
	(0) Não	(1) Sim
Infarto Enzimático		
Infarto com Q patológica		

13) Cirurgia de Revascularização - Data: _____ () Não Realizado

Indicação: (0) Não indicado RM (1) RM indicado, impossibilidade clínica (2) RM indicado, impossibilidade anatômica (3) RM indicado, paciente recusou (4) Houve RM

Cirurgião: (1) Luciano

Revascularização Completa: (0) Não (1) Sim Extracorpórea: (0) Não (1) Sim - Tempo = _____

N mamária: ___ N Safenas: _____

Clopidogrel: (0) Suspenso (1) Mantido - Dias suspenso: _____

Aspirina: (0) Suspenso (1) Mantido - Dias suspenso: _____

Ticagrelor:(0) Suspenso (1) Mantido - Dias suspenso: _____

		(0) Não	(1) Sim
Infarto Enzimático			
Infarto com Q patológica			
AVC			
Sangramento tipo 4			
Reoperação			
Óbito			
TnI Pré	TnI Pós	CkMB Pré	CkMB Pós

14) Desfechos Intra hospitalares

	(0) Não	(1) Sim	Data
Óbito total			
Óbito CV			
IAM sem supra			
IAM com supra			
Angina refratária			
Angina recorrente			
ICP urgente			
Trombose aguda St			
RM urgente			
AVC isquêmico			
AVC hemorrágico			
Nova IVE			

Momento Desfecho: (0) Antes da ATC ou cirurgia (1) Após ATC ou cirurgia

Tipo de Óbito: (1) Falência VE (2) Arritmia (3) RM (4) Sangramento (5) IRA (6) Infecção

15) Sangramento

	(0) Não	(1) Sim
Sangramento		
Tipo (1, 2, 3a, 3b, 3c, 5)		
Hematoma		
Sangramento fatal		
Sangramento com instabilidade hemodinâmica		
Tamponamento cardíaco		
Sangramento com transfusão		
Sangramento com <input type="checkbox"/> HB 3 – 5 g		
Sangramento com <input type="checkbox"/> HB \geq 5 g		
IAM secundário a sangramento		
Necessidade de suspensão drogas AT		
Delta Hb		

Sítio: (1) CAT (2) ICP (3) Digestivo (4) Nasal (5) Cerebral (6) intraocular (7) retroperitoneal (8) Via Aérea (9) Outros

16) Função Renal

	(0) Não	(1) Sim
Insuficiência renal aguda		
Relacionada a contraste		
Oligúria		
Diálise		
Persistente		
Delta Creatinina		

17) Medicamentos

	Crônico	Hospitalar	Alta
Aspirina		() UE () UCI	
Clopidogrel		() UE () UCI	
Ticagrelor		() UE () UCI	
Heparina NF			
Enoxa Plena ou ½ Dose		___mg	
Fondaparinux			
Tirofiban			
Abciximab			

B bloqueador			
Nitrato			
Estatina			
Lasix IV			
Dobutamina			
BIA			
Noradrenalina			

Anexo 3 - Artigo Publicado: COVID-19 and Acute Coronary Events – Collateral Damage. A Case Report.

Case Report



COVID-19 and Acute Coronary Events – Collateral Damage. A Case Report.

Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{1,2} Mateus S. Viana,^{1,2} Gustavo Freitas Feitosa,¹ Adriano Martins de Oliveira,¹ Fabio Solano Souza,¹ Eduardo Sahade Darzé^{1,2}

Hospital Cardio Pulmonar,¹ Salvador, BA - Brazil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,² Salvador, BA - Brazil

“On account of your fear, Sancho, you do not see or hear things correctly — said Don Quixote —, because one of the effects of fear is that it disturbs the senses and makes things seem not what they are.”

Miguel de Cervantes, Don Quixote

A 49-year-old male patient, with dyslipidemia, 8-year-history of hypertension, and family history of coronary artery disease (His father had had an infarction at 60 years of age), had been using olmesartan 40 mg and rosuvastatin 10 mg daily until 10 days before being admitted to the hospital, having suspended use of olmesartan due to concern that the medication would facilitate SARS-CoV-2 infection.

On the morning of April 2, 2020, the patient had intense retrosternal chest discomfort and feeling of dyspnea. These symptoms were triggered by the slightest effort; they ceased while resting and recurred with decreasing intensity throughout the day. Concerned with the possibility of SARS-CoV-2 infection, he self-isolated, monitored his temperature, and self-administered paracetamol. He did not record a fever. The following day, chest pain recurred, radiating to his shoulders, in association with sweating and dyspnea. Due to the sweating, he became even more worried about the possibility of SARS-CoV-2, and he called an infectologist who instructed him to seek emergency medical care if the symptoms persisted or recurred. Throughout the day, the patient remained isolated and self-monitored his temperature. He reported that “only the possibility of coronavirus went through his mind.”

On the morning of April 4, when the pain worsened, and the sweating was more intense, the patient decided to seek emergency medical care. The case was screened as possible acute coronary syndrome (ACS), but the patient refused to undergo tests, because he did not wish to remain in the sector where there were other patients, and he left against medical advice. On his way home, symptoms intensified, namely

more profuse sweating and dyspnea; the patient changed course and came to our hospital, where he presented with sinus tachycardia (HR 108 bpm), SBP 176 mmHg, O₂ saturation 98%, and temperature 36.4°C. Electrocardiogram revealed ST segment elevation in V5, V6, D1, and AVL (Figure 1), indicating acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI). The patient underwent coronary cineangiography and primary angioplasty in the middle third of the anterior descending artery, with a door-to-balloon time of 57 minutes (Figure 2). Echocardiogram showed mild systolic dysfunction, due to akinesia of the entire apical region and the middle segment of the anterior wall; ejection fraction was 45%, using the Simpson Method. Peak high sensitivity troponin I was 21,424 ng/L. The patient progressed without complications and was discharged after 3 days of hospitalization. Figure 3 shows the timeline of events up to diagnosis of acute STEMI.

Discussion

Considering the SARS-CoV-2 pandemic, quarantine periods have been declared in several cities in Brazil and worldwide, and people have been instructed to maintain social distancing in order to contain the rapid spread of the virus. Taken to the extreme, fear of becoming infected may result in typical symptoms of ACS being neglected or erroneously attributed to other less probable causes, delaying treatment and imposing avoidable risks to patients' lives. We report a typical case of ACS in a patient with risk factors for atherosclerotic disease, who, driven by panic related to COVID-19, was unable to recognize the nature of his symptoms, thus delaying his trip to the emergency room until the moment that chest pain became unbearable. Furthermore, also due to concerns related to SARS-CoV-2 infection, the patient suspended use of angiotensin receptor blocker (ARB). In spite of a door-to-balloon time of 57 minutes, as a result of prolonged ischemia time, the patient developed left ventricular systolic dysfunction, albeit asymptomatic.

Delayed recognition and medical care in acute myocardial infarction

Acute myocardial infarction (AMI) is the most lethal medical emergency worldwide, with an incidence of 43 – 144 per 100,000 people/year and a hospital mortality of 4% – 12%.¹ Primary angioplasty, especially when instituted within the first 12 hours after onset of symptoms, is considered the gold standard treatment.^{1,2} Door-to-balloon time is an indicator of treatment quality in the context of AMI. It is equally important to minimize the time between onset of symptoms and arrival at a hospital. While time of

Keywords

ST Myocardial Infarction; Coronavirus; Pandemics; Panic; Fear; Cineangiography; Echocardiography/methods; Risk Factors.

Mailing Address: Luiz Eduardo Fonteles Ritt •

Hospital Cardio Pulmonar - Centro de Estudos Clínicos – Av. Anita Garibaldi, 2199. Postal Code 40170-130, Ondina, Salvador, BA – Brazil

E-mail: luizritt@hotmail.com, lefr@cardiol.br

Manuscript received April 14, 2020, revised manuscript April 15, 2020, accepted April 29, 2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200329>

Case Report

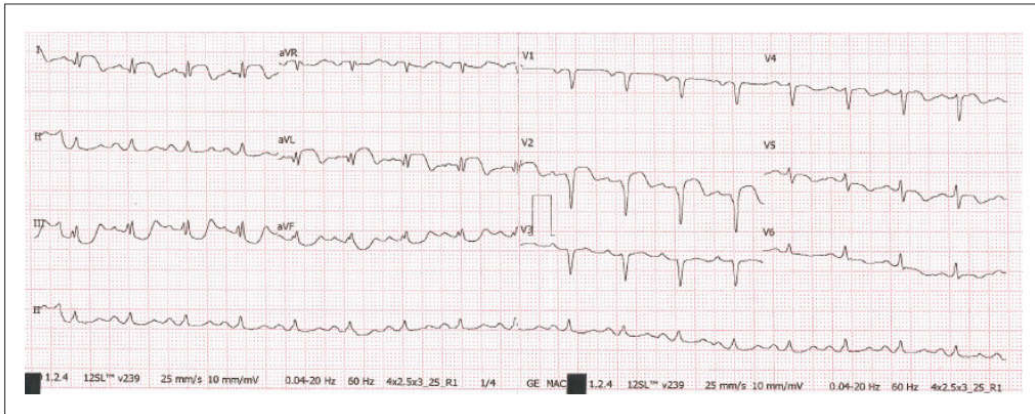


Figure 1 – Electrocardiogram upon admission.

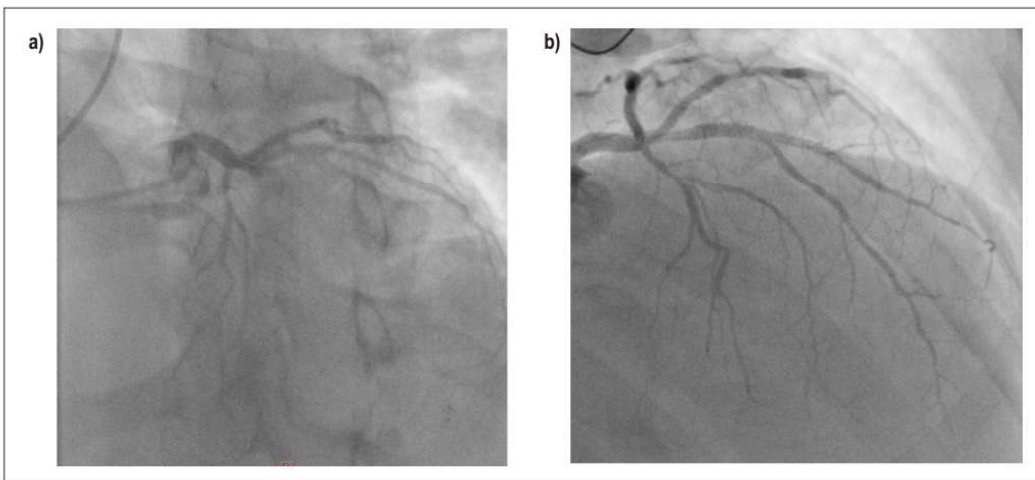


Figure 2 – Coronary cineangiography representing: a) occluded anterior descending coronary artery and b) after primary angioplasty.

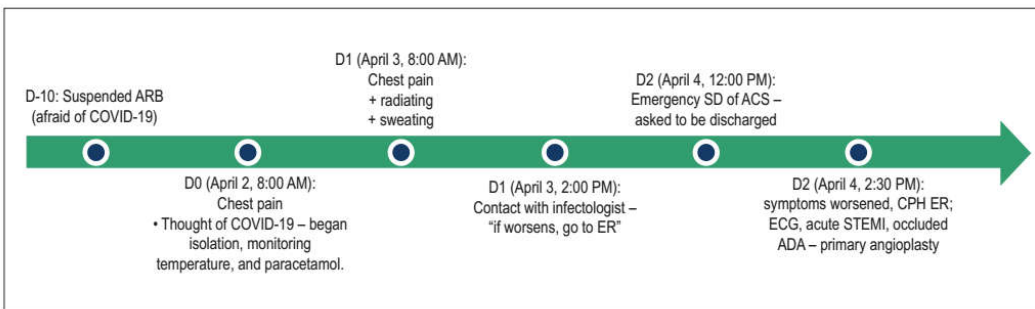


Figure 3 – Timeline from onset of symptoms to diagnosis of myocardial infarction. ACS: acute coronary syndrome; ADA: anterior descending artery; ARB: angiotensin receptor blocker; CPH: Cardiopulmonary Hospital; ECG: electrocardiogram; ER: emergency room; SD: suspected diagnosis; STEMI: myocardial infarction with ST elevation.

Case Report

attendance upon arrival at the hospital may be optimized by internal movement and protocol, time to arrival at the hospital depends almost exclusively on patients' perception and evaluation of symptoms.

The SARS-CoV-2 pandemic has introduced other perspectives to this pathological approach, considering the potential risk of contamination in a hemodynamic environment, with procedures that may require more invasiveness, with inadequate environment for controlling the spread of the virus and guaranteeing the safety of healthcare professionals.³ A recent publication from the epicenter of the pandemic weighs the possibility of thrombolytic therapy for confirmed cases with respiratory symptoms of the disease.⁴

The reported case illustrates another scenario within the SARS-CoV-2 pandemic, which is as concerning as the pandemic itself. Previously published studies during other viral epidemics have suggested an increase in the occurrence of myocardial infarction, with a greater propensity for inflammation and plaque instability,⁵ and this also appears to be the rationale for SARS-CoV-2 infection.⁶ Nonetheless, reports in different world centers point to a reduction in the frequency of hospital admission due to infarction, with an observational study indicating a 40% decrease in attendance for STEMI, with a slight increase in the rate of thrombolysis.⁷ This paradoxical decline may be associated with a reduction in the number of patients seeking emergency care units, faced with fear generated by the pandemic, eventual doubts regarding symptoms associated with ACS and SARS-CoV-2 infection, and logistical issues related to healthcare caused by the collapse of the healthcare system. In our service, for instance, 21 patients were attended in the emergency room following the protocol for chest pain between March 20 and April 8, 2020; this is compatible with a 74% relative reduction with respect to the same period in 2019 and a 72% relative reduction with respect to the same period in 2018.

A case series from a single center for attending AMI in Hong Kong demonstrated a significant delay in providing care to these patients in comparison with a historical series from the previous year, with an increase in median time for all indicators of quality of care analyzed, especially time from onset of symptoms to first medical contact (318 minutes, IQR 75 – 458 vs. 82.5 minutes, IQR 32.5 – 195).⁸

Suspension of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and risk of events

The patient in question had suspended use of ARB of his own accord. Although we cannot define a causal nexus between this suspension and the occurrence of AMI, it is known that discontinuation of anti-hypertensive medications may contribute to greater occurrence of ACS.⁹ The type 2 angiotensin-converting enzyme (ACE-2) appears to be involved in the internalization mechanism of SARS-CoV-2 on the tissue level. This information has led to speculation that users of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or ARB may have a greater likelihood of becoming infected due to ACE-2 upregulation. There are no published clinical data

to prove this relationship apart from mechanistic observation, except the theoretical rationale.¹⁰ Experimental models in animals have shown inconsistent effects of ACEI and ARB on levels of ACE-2 or its tissue activity.¹¹ Furthermore, cross-sectional studies in the fields of heart failure, atrial fibrillation, aortic stenosis, and coronary disease¹² resulted in similar ACE-2 plasma activity, regardless of whether ACEI and ARB were used or not. In addition to this, plasma levels of ACE-2 may not be reliable markers of the membrane-bound form, and there is a lack of evidence that modification of ACE-2 levels or tissue activity favor the penetration of SARS-CoV-2.

In this scenario, the world's leading cardiology societies have published informational updates, unanimously advising people to maintain the use of these medications, given that the risk of rebound high blood pressure or decompensation of heart failure could lead to greater potential harm.¹³ It is worth underscoring that some preliminary studies have even suggested that these medications may have a protective effect, reducing pulmonary inflammation.¹⁴

Conclusion

At this time, when everyone is concerned with the potential risks of the COVID-19 pandemic, we need to be aware and alert the population not to underestimate symptoms that are suggestive of cardiovascular events or risks related to delays in seeking emergency medical care. The direct harm of COVID-19 is at the center of media discussions and scientific publications, but the potential cardiovascular collateral damage related to delayed medical care in patients with acute vascular events should not be neglected.

Author contributions

Conception and design of the research: Ritt LEF, Viana MS, Darzé ES; Acquisition of data, Analysis and interpretation of the data and Writing of the manuscript: Ritt LEF, Viana MS, Feitosa GF, Oliveira AM, Souza FS, Darzé ES; Statistical analysis: Ritt LEF, Viana MS; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Ritt LEF, Viana MS, Feitosa GF, Souza FS, Darzé ES.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of Funding

There were no external funding sources for this study.

Study Association

This study is not associated with any thesis or dissertation work.

Ethics approval and consent to participate

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

References

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Ducci CB, Alida HB, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
- Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho ACDC, Sousa ACC, Mansur AP, Bozza AEZ, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Zoccai GB, et al. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;2019.
- Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med*. 2020;75(18):2352-371.
- Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):274-81.
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;323(11):1061-9.
- Rodríguez-leor O, López-palop R, Serrador A, Martín-Moreiras J, Rumoroso JR, Perez de Prado A. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol*. 2020;82-9.
- Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wang A, Yung A, Sza M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(4):e006631,2020 04.
- Alharbi FF, Souverein PC, De Groot MC, Maitland-Van Der Zee AH, De Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: A case-control study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):537-44.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosniban AKB, Tallant A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
- Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018;13(6):1-11.
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;19(8):1965-74.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

Anexo 4 - Artigo Publicado: Option for the Radial versus Femoral Access in Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes: A Risk-Treatment Paradox

International Journal of Cardiovascular Sciences. 2018;31(6):562-568

562

ORIGINAL ARTICLE

Option for the Radial *versus* Femoral Access in Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes: A Risk-Treatment Paradox

Yasmin Falcon Lacerda,¹ Nicole Cruz de Sá,¹ Jessica Gonzalez Suerdieck,¹ Letícia Fonseca,¹ Fernanda Lopes,¹ Gabriella Sant'Ana Sodré,¹ Mateus dos Santos Viana,¹ Marcia Maria Noya Rabelo,² Luis Claudio Lemos Correia^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA - Brazil
Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor,² Salvador, BA - Brazil

Abstract

Background: In coronary procedures, although the radial approach protects patients from hemorrhagic complications, it is technically more complex than the femoral approach.

Objectives: To test the hypothesis that the radial approach is the procedure of choice in ACS patients due to the high risk of bleeding; and to identify independent predictors of the choice for radial access.

Methods: Patients admitted for ACS who underwent invasive coronary procedure were included. We registered the type of access (femoral or radial) chosen by the physician for the first angiography; the investigators did not interfere with this choosing process. Student's t-test was used for comparisons between the CRUSADE and ACUTY scores. Predictors of radial access were compared between the groups. Statistical significance was defined by $p < 0,05$.

Results: Radial access was chosen in 67% of 347 consecutive patients. Patients who underwent radial approach had lower risk of bleeding determined by CRUSADE (30 ± 14 vs. 37 ± 15 ; $p < 0.001$) as compared with femoral access. In multivariate analysis, four variables were identified as independent predictors negatively associated with radial access – age (OR = 0.98; 95%CI = 0.96 – 0.99), creatinine (OR = 0.54; 95%CI = 0.3 – 0.98), signs of left ventricular failure (OR = 0.45; 95% CI = 0.22 – 0.92) and previous CABG (OR = 0.022; 95%CI = 0.003 – 0.166).

Conclusion: The propensity to choose radial over femoral access in coronary intervention was not primarily influenced by patients' bleeding risk. Predictors of this decision, identified in the study, indicated less complex patients, suggesting that the difficulty in performing the technique was a stronger determinant than its potential antihemorrhagic effect. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(6):562-568)

Keywords: Angioplasty; Catheterism; Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Radial Artery; Femoral Artery; Stents.

Introduction

Percutaneous coronary intervention (PCI) is the main revascularization procedure performed in acute coronary syndromes (ACS) due to its efficacy in preventing recurrent coronary events and less invasiveness as compared with surgical procedures.¹ However, PCI is not free of complications, with access site bleeding as the most common adverse effect.²

Femoral access has been the predominant site for PCI for decades, due to its relative feasibility to perform.

Radial access, in turn, has shown to be efficient in preventing bleeding and therefore has become the preferred procedure in the last years.²⁻⁵ The radial approach, however, is a more complex technique, requiring greater technical ability and experience.⁶ Thus, considering the higher feasibility and reproducibility of the femoral access and the lower risk of bleeding of the radial access, both techniques are available for PCI.

Efficacy is the intrinsic property of the treatment, described in the ideal world of clinical trials, in which intervention occurs in a random fashion, excluding

Mailing Address: Luis Cláudio Lemos Correia
Av. Princesa Leopoldina, 19/402. Postal Code: 40150-080, Graça, Salvador, BA - Brazil.
E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20180066

Manuscript received November 07, 2017, revised manuscript April 26, 2018, accepted May 03, 2018.

the effect of medical decision making. Effectiveness represents the performance of the therapy in the real world, in which allocation depends on the medical decision making. Effectiveness is then optimized when allocation of treatment prioritizes patients at high risk for the outcome expected to be prevented by the intervention in question. Radial access would be more effective for patients at higher risk of bleeding who are allocated to this intervention. In a recent study, Wimmer et al.,⁷ reported a risk-treatment paradox, in which the radial approach was less frequent in patients at higher bleeding risk than in those at lower risk.

The present study aimed to explore this phenomenon. Using the Prospective Registry of ACS, we tested whether the radial access was the first choice for PCI in patients at high risk of bleeding, which was evaluated by the CRUSADE⁸ and the ACUITY⁹ scores. Also, we identified predictors of radial access and developed a propensity score of representative, predicting factors of medical decision making.

Methods

Sample selection

We included in the study patients consecutively admitted to the coronary unit of a tertiary hospital between December 2011 and January 2016 with diagnosis of ACS (unstable angina or myocardial infarction) with previous diagnostic or therapeutic invasive cardiac procedures. ACS was defined as precordial discomfort in the 48 hours prior to admission, associated with at least one of the following criteria: 1) myocardial necrosis markers, defined as troponin T \geq 0.01 μ g/L or troponin I $>$ 0.034 μ g/L, corresponding to values above the 99th percentile;¹⁰ 2) ischemic electrocardiographic changes, consisting of T-wave inversion (\geq 0.1 mV) or ST-segment changes (\geq 0.05 mV); 3) previous coronary artery disease, defined as previous Q-wave myocardial infarction or coronary obstruction \geq 70% confirmed by angiography. Patients who declined to participate were excluded from the study. The study protocol was in accordance with the Helsinki declaration and approved by the local ethics committee. All patients signed the informed consent form.

Study protocol

This is a registry of ACS, composed by collection of prospective data. Variables of these data were used for

calculation of bleeding scores. Access site for the first arterial puncture in the first (diagnostic or therapeutic) coronary procedure was systematically registered on data collection form. Major bleeding was defined as BARC (Bleeding Academic Research Consortium) type 3 or type 5.¹¹ The criteria for type 3 bleeding were as follow – decrease in hemoglobin of 3-5 g/dL or need for transfusion (type 3a); hemoglobin drop \geq 5 g/dL, cardiac tamponade, requirement of surgical intervention or hemodynamic instability for control (type 3b); and intracranial or intraocular bleed (type 3c). Type 5 bleeding is a definite fatal bleeding (direct causal relationship, type 5a) or a probable fatal bleeding (indirect causal relationship, type 5b). Minor bleeding (type 1 or type 2) or cardiac surgery-related bleeding (type 4) were not included in the analysis.

Bleeding risk scores

The CRUSADE score was used to evaluate the baseline risk of bleeding. This instrument is composed of eight variables – four categorical variables (female sex, signs of heart failure, diabetes and peripheral arterial disease) and four numerical variables (baseline hematocrit, creatinine clearance, heart rate, and systolic blood pressure). The point scores were calculated based on the value of each variable; the sum of all variables indicated predetermined levels (low, intermediate and high).⁸ Bleeding risk was also confirmed by the ACUITY score, composed of seven variables – four categorical variables (female sex, anemia, bivalirudin therapy and type of ACS) and three numerical variables (age, creatinine clearance, white blood cell count).⁹

Statistical analysis

Although the collection of the variables included in the primary analysis was predetermined, the association between bleeding score and the access route was a posteriori exploratory analysis. Nevertheless, we estimated that a minimum of 100 patients with radial or femoral access would allow the insertion of 10 covariables into the propensity model, based on the logistic regression principle, which establishes the need of at least 10 patients with the outcome in question for each covariable.¹²

Numerical variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range, as appropriate. Normality of numerical variables was verified by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables

were described as absolute and relative frequencies. The CRUSADE and ACUITY scores were compared between radial and femoral groups by the unpaired Student's t test. Predictors of the radial access were compared between both groups by the chi-square test or the unpaired Student's t test. Variables with $p < 0.10$ in the univariate analysis were inserted into the logistic regression, with radial access as dependent variable; the odds ratio of each predictor was determined. A $p < 0.05$ was set as statistically significant in all tests. The analysis was performed using the SPSS software version 21.

Results

Sample description

A total of 347 patients were included; mean age was 63 ± 14 years, 63% were men, 27% of them were hospitalized for ST-segment elevation myocardial infarction (the others had ASC with non-ST-segment elevation myocardial infarction). Invasive coronary angiography showed that 38% of patients had three-vessel disease or left coronary artery occlusion. Mean GRACE score was 119 ± 37 , compatible with an intermediate risk of cardiovascular events. Mean CRUSADE score was 32 ± 15 and mean ACUITY score was 14 ± 7 , both corresponding to moderate risk of bleeding according to validation studies.^{8,9} Bleeding occurred in 64 patients (18%) and major bleeding in 12 (3.5%). The CRUSADE score was higher in patients with major bleeding (47 ± 17 versus

32 ± 15 ; $p = 0.01$), confirming its predictive value. The same was observed with the ACUITY score (20 ± 9 versus 14 ± 7 ; $p = 0.02$). Patients treated with the radial approach showed a higher incidence of major bleeding as compared with those treated with femoral access (1% versus 8%; $p < 0.01$).

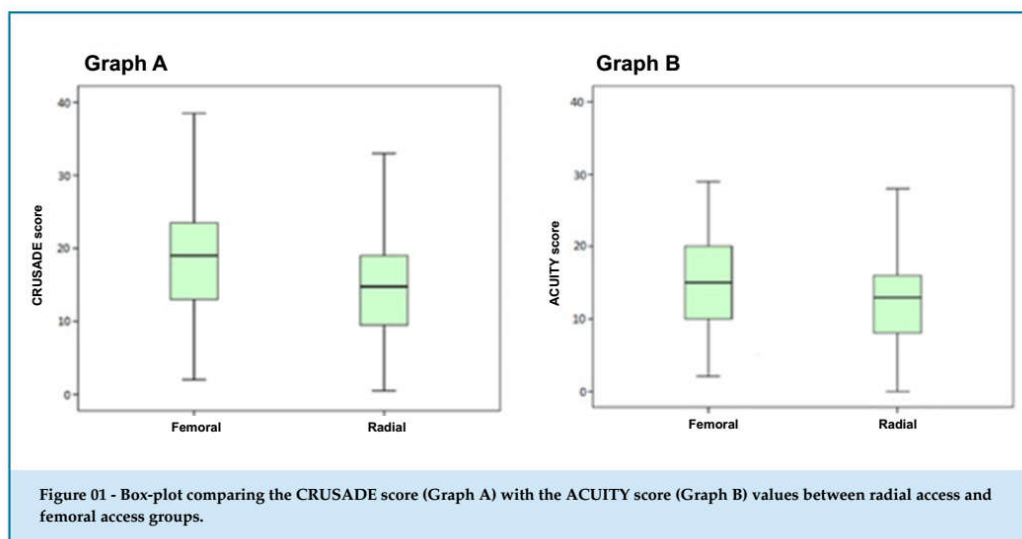
Risk of bleeding and the choice for the radial access

The radial artery was chosen as the primary vascular access in 64% of patients, whereas the femoral access was chosen for the others. The mean CRUSADE score showed that patients treated with the radial access showed a lower risk of bleeding (30 ± 14) compared with those treated with femoral access (37 ± 15 ; $p < 0.001$) (Figure 1). According to the literature, these values corresponded to a bleeding risk of 5.5% and 8.6%, respectively.⁸

Analysis of the ACUITY score corroborated the fact that patients treated with radial access had a higher risk of bleeding than patients treated with femoral access (13 ± 6 versus 15 ± 7 ; $p = 0.002$). These values correspond to a bleeding risk of 3.3% and 6.9%, respectively.⁹

Propensity to choose the radial access

With respect to general characteristics of patients, those with a radial access were younger (61 ± 13 years), compared with patients with femoral access (66 ± 14 years; $p < 0.001$). Sex, self-reported race, weight, height,



body mass index and body surface were not different between the groups (Table 1).

Regarding ACS presentation, compared with patients treated with femoral approach, patients with radial access had a lower mean GRACE score (114 ± 34 versus 128 ± 41 ; $p < 0.001$), better renal function according to creatinine levels (1.0 ± 0.3 versus 1.2 ± 1.1 ; $p < 0.001$) and lower prevalence of signs of left ventricular failure (Killip > 1 : 8% versus 19%; $p < 0.003$). The type of ACS,

heart rate, systolic arterial pressure, positive troponin, electrocardiographic ischemia, three-vessel disease, coronary angiography showing involvement of the trunk and hemoglobin levels at admission were not different between the groups (Table 1).

Regarding comorbidities, there was a lower prevalence of previous coronary disease in patients treated with radial access (24% versus 46%, $p < 0.001$). Previous history of stroke (3% versus 9%; $p < 0.021$) and myocardial

Table 1 - Comparison of clinical characteristics of the radial and femoral access groups

Variables	Radial (n = 223)	Femoral (n = 124)	p-value
Female sex	85 (38%)	38 (31%)	0.62 [†]
Age	61 ± 13	66 ± 14	0.001*
Weight	78 ± 13	76 ± 18	0.27*
Height	1.67 ± 0.1	1.65 ± 0.9	0.12*
Body mass index (kg/m ²)	27.9 ± 4.5	27.6 ± 5.9	0.57*
Body surface (m ²)	1.89 ± 0.2	1.86 ± 0.2	0.25*
Black/pardo race	132 (63%)	72 (62%)	0.88 [†]
ST-segment elevation myocardial infarction	63 (29%)	32 (26%)	0.62 [†]
Positive troponin	171 (77%)	95 (77%)	0.98 [†]
Ischemic electrocardiography	88 (40%)	50 (40%)	0.87 [†]
Three-vessel disease or left coronary trunk	42 (19%)	28 (23%)	0.1 [†]
Signs of left ventricular failure	18 (8%)	23 (19%)	0.003 [†]
Heart rate (bpm)	79 ± 16	82 ± 19	0.13*
Systolic arterial pressure (mmHg)	153 ± 30	154 ± 34	0.7*
Creatinine	1.0 ± 0.3	1.2 ± 1.1	0.001*
GRACE score	113.9 ± 33.5	128.1 ± 41	0.001*
Hemoglobin	14.0 ± 1.8	13.8 ± 1.9	0.29*
Diabetes mellitus	76 (34%)	48 (39%)	0.34 [†]
Peripheral arterial occlusive disease	9 (4%)	11 (9%)	0.1 [†]
Previous coronary disease	53 (24%)	57 (46%)	0.001 [†]
Previous revascularization	1 (0.5%)	24 (19.5%)	0.001 [†]
Stroke	7 (3%)	11 (9%)	0.021 [†]
Smoking	23 (10%)	8 (6.5%)	0.23 [†]
Previous heart failure	7 (3%)	7 (6%)	0.25 [†]
Previous bleeding	2 (5%)	1 (8%)	0.65 [†]

*Student's t-test; [†]chi-square test.

revascularization surgery (0.5% versus 19.5%; $p < 0.001$) was also different between the groups, whereas no difference was observed in the presence of diabetes mellitus, peripheral artery disease, smoking, previous history of heart failure or bleeding (Table 1).

The variables described above as significant in the univariate analysis were inserted into the logistic regression model, with radial access as dependent variable. In this analysis, the variables with independent association with radial access were age (OR = 0.98; 95%CI = 0.96 – 0.99), creatinine (OR = 0.54; 95%CI = 0.3 – 0.98), signs of left ventricular failure (OR = 0.45; 95%CI = 0.22 – 0.92) and previous myocardial revascularization surgery (OR = 0.022; 95%CI = 0.003 – 0.16), all with a discouraging effect on the use of the radial access (Table 2).

Discussion

In the present study, patients treated with radial approach for coronary procedures had lower baseline risk of bleeding as compared with the femoral access group. This finding contrasts with the logical expectation that the access related to lower incidence of bleeding is the one more commonly used in patients at higher risk for this complication, characterizing a risk-treatment paradox.

This paradoxical result raises the need for discussing potential causes of this phenomenon in a critical perspective of the cognitive process of the medical decision-making process. This, in turn, is presumed influenced by several factors. One may expect that such decision is based on the main objective of the radial

approach, i.e. to prevent bleeding; however, other factors may be determinant in this process. Interventionists have a natural sense of achieving success with their techniques. By intuition, the chance of success is expected to be lower from procedures considered technically more difficult. Hence, the operator tends to avoid the access considered more difficult in attempt to reduce the challenge. Nevertheless, that would be a biased view, since the risk of failure in the radial approach is lower than the risk of increased bleeding in femoral approach (eight times greater in the present study). Besides, a migration from radial to femoral vascular access when needed is also possible. Although the results of this study were exploratory, they suggest that the physician's decision may be more strongly influenced by a sense of self-protection rather than a protection of the treated patients. This is quite possible, since while bleeding tends to be seen as a natural complication, failure in the intervention tends to be considered a medical failure. Further studies should explore these potential mechanisms.

Intuitive estimation of probabilities in conditions of uncertainties is influenced by cognitive biases.¹³⁻¹⁵ For example, when we opt to treat less complex patients, we are seeking cognitive comfort; and in search of this, we underestimate the risk of more complex patients, intuitively reducing the magnitude of the benefits that these patients could obtain from the procedure. In consequence, patients with more complex conditions receive less treatment than needed. This generates a risk-treatment paradox, typical of this intuitive process of decision making.

To understand the mechanisms of this paradox, we built a propensity model to identify potential determinants to the choice for the radial access. In this model, we identified variables that had a negative association with the radial access only, not including variables that may increase the chance for this choice. This propensity score allows us to make interpretations of the decision-making process. It is possible that our interventionist had the radial access as the first-choice option (in fact, this approach was the most frequent in the study) and then used other criteria for secondary options. These criteria were represented in our model by independent predictors of the radial access. Analysis of these predictors showed that all of them concerned more complex patients, with predictors representing each of the domains: patient's baseline constitution (age), comorbidities (creatinine), severity of ACS presentation (acute heart failure) and previous history (surgery). These observations suggest that the physician

Table 2 - Multivariate analysis that generated the propensity model of radial access

	Odds ratio	95% CI	p-value
Creatinine	0.54	0.3 – 0.98	0.041*
Age	0.98	0.96 – 0.99	0.037*
Killip class > 1	0.45	0.22 – 0.92	0.029
Previous revascularization	0.022	0.003 – 0.166	0.001
Stroke	0.366	0.13 – 1.07	0.066
Previous coronary disease	0.75	0.43 – 1.31	0.313
GRACE score	1.0	0.99 – 1.01	0.543*

*Numerical variables.

tends to avoid the radial access as the patient's condition gets more severe, disregarding patient's higher risk of bleeding. On the other hand, we should recognize that this is not a conscious choice.

The risk-treatment paradox has been described in situations in which the most effective approach is also the most complex. For example, in atrial fibrillation, anticoagulant therapy is more frequently provided to patients with a low risk of embolic events than patients at high risk.¹⁶ In the ACS scenario also, there has been no association between risk and the choice for an invasive strategy.^{17,18} In PCI, the prospective, observational, multicenter study by Wimmer et al.,⁷ also reported this phenomenon by showing that patients at higher risk of femoral access site complications were less susceptible of receiving the radial access approach. An additional contribution of our study is the identification of independent predictors involved in the generation of this paradox. Other previous studies^{19,20} evaluated the predictors involved in the choice for the radial access, however, in none of them a multivariate analysis was performed to minimize confounding bias.

Once the presence of the risk-treatment paradox is detected in certain situation, a possible adjustment strategy is the use of probabilistic models to estimate the risk.^{21,22} In other words, the use of scores for allocation of more complex resources induces the physician to make decisions based on probability. In case of bleeding in ACS, the best validated models are the CRUSADE⁸ and the AUCITY scores.⁹

Our findings were obtained in a single center, in which five interventional cardiologists were working during the study period. Thus, we must recognize the limited external validation of these findings. Nevertheless, the real aim of this study was not to describe interventionists' behavior, since in fact it may vary considerably among regions. Actually, the impact of the present study is not the inference of the prevalence of a phenomenon, but rather to call attention to a situation in which the decision-making process may suffer a risk-treatment paradox.

A natural thought would be to suggest an evaluation of medical practice variation, to verify the uniformity of this phenomenon. However, we avoided this analysis, since in the Registry design, the unit of analysis was the patient who was treated and not the physician himself, whose consent to be observed was not sought. We also believe that individual evaluation of each of the five interventionists involved in the study would not be accurate due to the sample size of the study.

Conclusion

In this exploratory study, we observed that the choice for the radial access was not primarily influenced by its potential benefit on bleeding prevention, since baseline bleeding risk was negatively associated with this access, characterizing a risk-treatment paradox. Determinants of the preference for the radial access were variables that connote patients' clinical status/severity, suggesting that in highly complex patients, the access is primarily chosen for its easiness and not for its antihemorrhagic effect.

Author contributions

Conception and design of the research: Lacerda YF, Sá NC, Suerdieck JG, Viana MS, Fonseca L, Lopes F, Rabelo MMN, Correia LCL. Acquisition of data: Lacerda YF, Sá NC, Suerdieck JG, Sodré GS. Analysis and interpretation of the data: Lacerda YF, Suerdieck JG, Viana MS, Sodré GS, Fonseca L, Rabelo MMN, Correia LCL. Statistical analysis: Suerdieck JG, Viana MS, Sodré GS, Fonseca L, Lopes F, Correia LCL. Obtaining financing: Lacerda YF. Writing of the manuscript: Lacerda YF, Suerdieck JG, Fonseca L. Critical revision of the manuscript for intellectual content: Lacerda YF, Sá NC, Lopes F, Rabelo MMN, Correia LCL. Supervision / as the major investigator: Lacerda YF, Sá NC, Rabelo MMN, Correia LCL.

Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of Funding

There were no external funding sources for this study.

Study Association

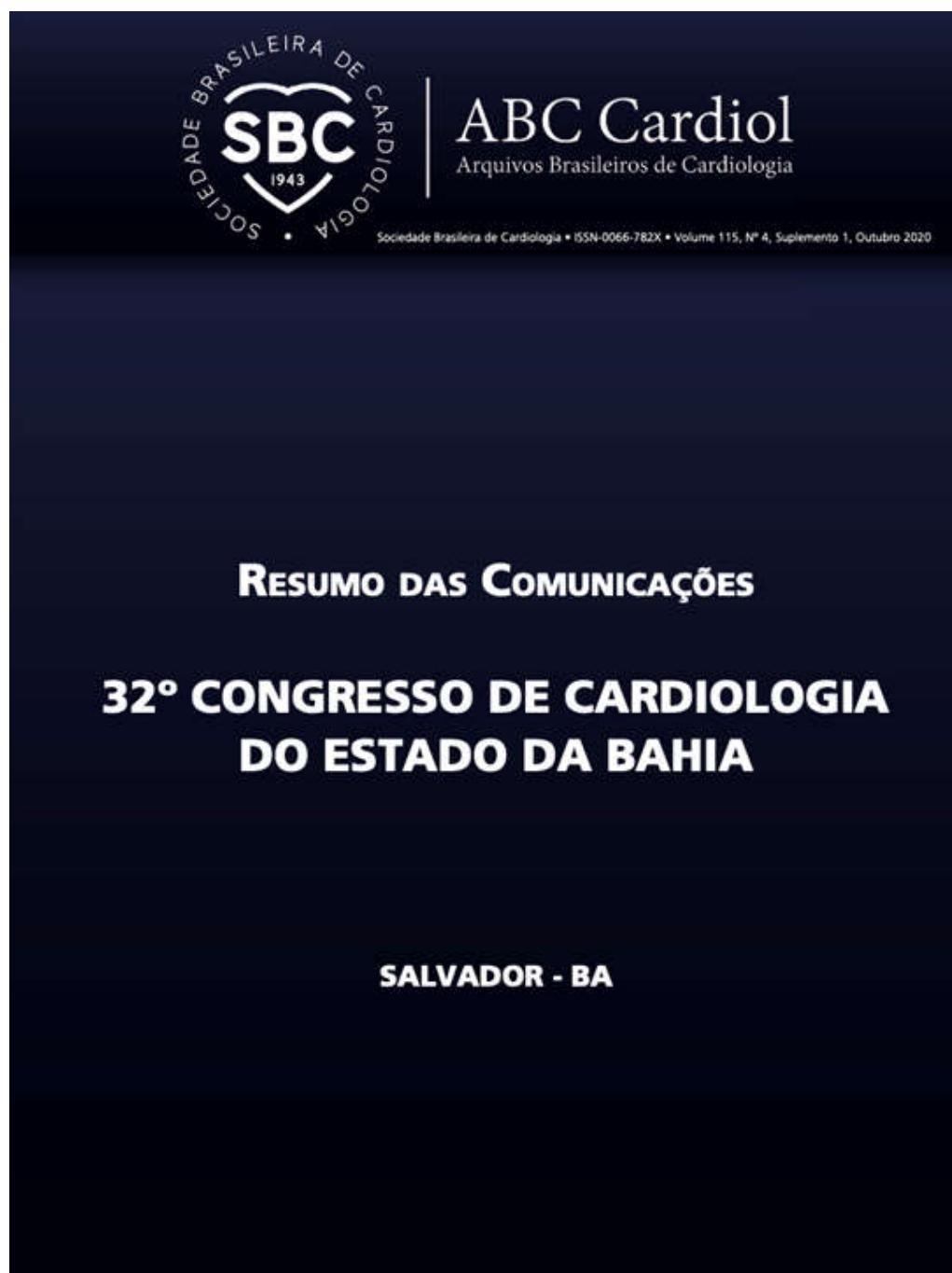
This article is part of the thesis of master submitted by Mateus dos Santos Viana, from Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the *Hospital São Rafael* under the protocol number 35/11. All the procedures in this study were in accordance with the 1975 Helsinki Declaration, updated in 2013. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

References

- Godinho RR, Ribeiro HB, Faig S, Spadaro AG, Gabrilaitis C, Sacramento G, et al. Comparação das vias radial e femoral nas intervenções coronárias percutâneas: Resultados do registro TotalCor. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(3):272-8.
- Ndrepepa G, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Tölg R, Stoyanov KM, et al. Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):354-61.
- Bianchi R, D'Acerno L, Crisci M, Tartaglione D, Cappelli Bigazzi M, Canonico M, et al. From femoral to radial approach in coronary intervention: review of the literature and 6 years single-center experience. *Angiology*. 2017;68(4):281-7.
- Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart*. 2008;94(8):1019-25.
- Ferrante G, Rao S V, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial *versus* femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease. A meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(14):1419-34.
- Hillegass W. The many radial access learning curves. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(5):865-6.
- Wimmer NJ, Resnic F, Mauri L, Matheny ME, Piemonte TC, Pomerantsev E, et al. Risk-treatment paradox in the selection of transradial access for percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000174
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
- Mehran R, Pocock S, Nikolski E, CClayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(23): 2556-66.
- Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology / American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
- Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46.
- Bornstein BH, Emler AC. Rationality in medical decision making: a review of the literature on doctors' decision-making biases. *J Evaluat Clin Pract*. 2001; 7(2): 97-107.
- Silva G. O processo de tomada de decisão na prática clínica: a medicina como estado da arte. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2013 jan-mar; 11(1): 75-9.
- Hall KH. Reviewing intuitive decision-making and uncertainty: the implications for medical education. *Med Educ*. 2002;36(3):216-24.
- Watanabe E. Risk-treatment paradox of anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78(9):2146-8.
- Roe MT, Peterson ED, Newby LK, Chen AY, Pollack C, Brindis RG, et al. The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006;151(6):1205-13.
- Birkemeyer R, Schneider H, Rillig A, Ebeling J, Akin I, Kische S, et al. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different adherence to guideline recommended therapy? a multicenter observation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; Jan 2,144:71.
- Lim YH, Lee Y, Shin J, Yoon J, Lee SH, Rha SW, et al. Comparisons of clinical and procedural outcomes between transradial and transfemoral approaches in percutaneous coronary intervention (from the Korean Transradial Intervention Prospective Registry). *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1272-81.
- Kilic S, Hermanides RS, Ottervanger JP, Kolkman E, Dambrink JHE, Roolvink V, et al. Effects of radial *versus* femoral artery access in patients with acute myocardial infarction: A large centre prospective registry. *Neth Heart J*. 2017;25(1):33-9.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: Useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1072-8.
- Weintraub WS. Prediction scores after myocardial infarction: Value, limitations, and future directions. *Circulation*. 2002;106(18):2292-3.

Anexo 5 – Resumos Publicados em Anais de Eventos

63297

Descrição prognóstica e modelos preditores de risco em pacientes com infarto do miocárdio e coronárias sem doença obstrutiva (MINOCA)

THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, ANDRÉ COSTA MEIRELES, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, MARIANA TOURINHO PESSOA REZENDE, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Hospital Aliança, Salvador.

Fundamento: MINOCA é um acrônimo utilizado na prática cardiológica para descrever pacientes acometidos por infarto do miocárdio (IAM) e coronárias não obstrutivas. Pouco se sabe a respeito da real prevalência e evolução prognóstica destes pacientes, em especial naqueles vítimas de insulto primário. Além disso, modelos preditores utilizados na prática clínica não são validados nesta população, em especial os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta amostral. **Objetivo:** Descrever o prognóstico de pacientes com MINOCA, comparativamente ao infarto com obstrução coronária e explorar a acurácia de modelos prognósticos neste cenário. **Metodologia:** Foram avaliados pacientes com critérios objetivos de IAM submetidos a angiografia coronariana entre 05/2008 a 12/2018. MINOCA foi definido como IAM na ausência de estenose > 50% de obstrução em qualquer vaso da árvore coronariana. Desfecho primário foi definido pelo combinado de óbito em qualquer momento e internamento por IAM ou angina durante seguimento tardio. **Resultados:** Foram avaliados 544 indivíduos e destes, 73 apresentaram critérios para MINOCA. A incidência de eventos combinados foi 9,6% no grupo MINOCA, sem diferença com 17,1% no grupo com obstrução significativa ($P = 0,06$). A incidência isolada de óbito no seguimento foi 2,7% versus 4,1% ($P = 0,29$). O tempo livre de eventos apresentou média de 591 ± 378 dias no grupo MINOCA e 534 ± 369 dias no grupo não MINOCA (log-rank; $P = 0,06$). A análise da acurácia dos escores para predição de desfechos no grupo MINOCA evidenciou acurácia do escore clínico GRACE (AUC 0,862; IC 95% 0,74 – 0,98; $P = 0,002$), diferentemente dos escores angiográficos Gensini (AUC 0,621; IC 95% 0,45 – 0,88; $P = 0,298$) e Friesinger (AUC 0,619; IC 95% 0,40 – 0,83; $P = 0,302$). **Conclusão:** O prognóstico de pacientes com MINOCA não é melhor do que pacientes com infarto tradicional. No cenário de MINOCA, escores angiográficos não são bons preditores de risco, enquanto o Escore clínico GRACE apresenta boa acurácia preditora

63299

Eletrocardiograma Normal e Troponina Negativa em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Garantia de Bom Prognóstico?

MARIANA TOURINHO PESSOA REZENDE, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, MARIA EDUARDA BARRETO DE SIERVI, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública , salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, salvador, BA, BRASIL - Hospital Aliança , salvador, BA, BRASIL.

Fundamentos: Alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG) e troponina elevada são importantes marcadores em pacientes com dor torácica aguda. Quando negativos, sugerem menor risco de desfechos desfavoráveis, porém sua garantia de bom prognóstico ainda é questionável. **Objetivo:** Testar a hipótese de que em pacientes com dor torácica aguda, ECG normal e troponina negativa determinam risco desprezível de eventos desfavoráveis. **Métodos:** Entre dezembro de 2012 a junho de 2019, pacientes admitidos em nossa Unidade de Dor Torácica foram incluídos neste Registro e acompanhados prospectivamente. ECG foi feito seriadamente nas primeiras horas (pelo menos 3) e troponina realizada de 4/4 horas nas primeiras 12 horas. Os pacientes foram submetidos a avaliação não invasiva ou invasiva de doença coronária obstrutiva. Desfecho foi definido por óbito cardiovascular e infarto não fatal nos primeiros 30 dias da admissão. O risco de pacientes com ECG e troponina normais foi analisado de acordo com o número absoluto de desfechos, assim como relativo aos demais pacientes. **Resultados:** admitiu-se 1426 pacientes (60 ± 16 anos, 57% masculinos). Deste total, 290 (20%) apresentaram ECG normal e troponina negativa. Destes, 229 (79%) realizaram investigação para doença coronariana obstrutiva, sendo positiva em 51 (22%; IC 95% = 16% - 29%). Quanto ao prognóstico, dos 1426 pacientes, observou-se incidência do desfecho cardiovascular de 40% (21 óbitos e 548 infartos não fatais; IC 95% = 36% - 43%). No subgrupo com ECG normal e troponina negativa a incidência foi 8 infartos (2,7%, IC 95% = 1,1 - 5,4%) (1 revascularização cirúrgica e 1 ICP) e nenhum óbito, significativamente menor do que no grupo ECG isquêmico e/ou troponina elevada (82%, $P < 0,001$). Para detecção de desfecho, ECG isquêmico e/ou troponina positiva apresentou sensibilidade de 99% (IC 95% = 97% - 99%) e especificidade de 33% (IC 95% = 30% - 36%) para detenção de pacientes livres de desfechos. Estes números resultam em razão de probabilidade negativa de 0,04 (IC 95% = 0,02 - 0,08), indicando uma acurácia ótima, com bom poder de reduzir a probabilidade de desfecho quando ECG e troponina são normais. **Conclusão:** Em pacientes com dor torácica aguda, ECG e troponina normais reduz substancialmente a probabilidade de eventos cardiovasculares subsequentes. Contudo, não garante ausência de doença coronariana, havendo probabilidade razoável de necessidade de revascularização e risco não desprezível de infarto nos 30 dias após a dor.

63308

Acurácia da magnitude da elevação da troponina na discriminação do tipo de infarto agudo do miocárdio

ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, THIAGO MENEZES BARBOSA DE SOUZA, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, MARIA EDUARDA BARRETO DE SIERVI, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, ANDRÉ COSTA MEIRELES, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Hospital Aliança, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Eventualmente, quadros de infarto com artéria culpada aberta e eletrocardiograma indefinido suscitam incerteza quanto à possibilidade de ter ocorrido oclusão com reperfusão espontânea. Da mesma forma, oclusões podem suscitar incerteza se são crônicas ou agudas (responsáveis pelo infarto). O conhecimento de que um infarto com artéria fechada provoca maior grau de necrose faz com que o grau de elevação de troponina seja comumente utilizado no raciocínio discriminativo destes casos duvidosos, porém a acurácia desta avaliação não está validada. **Objetivo:** Testar a acurácia do valor da troponina na diferenciação entre infarto com ou sem supradesnível do segmento ST e identificar o ponto de corte de melhor capacidade discriminatória. **Métodos:** Foram incluídos pacientes consecutivamente admitidos com infarto do miocárdio de quadro eletrocardiográfico claramente definido ("com supra" ou "sem supra") e concordantes com o resultado da coronariografia (artéria aberta ou fechada). Estes pacientes foram utilizados como padrão de referência para testar a capacidade da troponina em diferenciar os dois tipos de infarto. Foi utilizada a troponina I de segunda geração (VITROS, Johnson & Johnson). Os resultados foram indexados pelo percentil 99 do método (0,034 ug/L). **Resultados:** Foram estudados 913 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 64% do sexo masculino, 34% infarto "com supra" e o restante "sem supra". O grau de elevação de troponina no grupo infarto "com supra" apresentou mediana de 593 vezes (IIQ = 115 - 1425) o percentil 99, nitidamente superior à mediana de 23 vezes (IIQ = 4,0 - 134) o percentil 99 apresentado pelo grupo "sem supra". A área abaixo da curva ROC para a diferenciação entre os dois tipos de infarto foi de 0,80 (95% IC = 0,76 - 0,84; $P < 0,001$). O melhor ponto de corte nesta definição foi 256 vezes o percentil 99, com sensibilidade de 68% e especificidade de 86%, correspondendo a razão de probabilidade positiva de 4,7 e negativa de 0,37. **Conclusão:** Há forte associação entre a magnitude da elevação de troponina e o tipo do infarto. No entanto, a superposição de valores em pacientes de grupos diferentes promove uma acurácia moderada, não devendo a troponina ser utilizada de forma isolada ou determinística nesta definição.

63312

Forte associação entre sangramento e óbito hospitalar em síndromes coronarianas agudas: relação causal ou coexistência de dois fenômenos?

JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, MATEUS DOS SANTOS VIANA, ANDRÉ COSTA MEIRELES, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Hospital Aliança, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Sangramento e morte hospitalar possuem associação independente em registros observacionais de síndromes coronarianas agudas (SCA), interpretando-se a relação como causal. No entanto, associação não garante causalidade, sendo necessários melhor exploração deste fenômeno. **Objetivo:** Descrever a associação entre sangramento e morte de pacientes com SCA, explorando causalidade por meio da cascata de eventos que separam estes dois fenômenos. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos por critérios objetivos de SCA. Sangramento maior durante o internamento foi definido de acordo com os tipos 3 e 5 da Classificação Universal de Sangramento. Regressão logística e análise da sequência de eventos foram utilizadas para avaliar a associação entre sangramento e óbito. **Resultados:** Estudados 1313 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 60% do sexo masculino, 24% infarto com supradesnível do ST. A incidência de sangramento maior foi 4,6% (61 casos). Pacientes que sangraram apresentaram 25% de mortalidade (13 óbitos), comparado a 2,4% de morte no grupo sem sangramento (30 óbitos) (RR = 10; 95% CI = 6,5 – 12). Aqueles que sangraram possuíam escore GRACE significativamente maior do que aqueles livres de sangramento (162 ± 42 versus 122 ± 37 ; $P < 0,001$). Após ajuste para estes escore, sangramento permaneceu fortemente associado a morte (OR = 5,0; 95% IC = 2,1 – 11,7; $P < 0,001$). Dentre os 13 óbitos de pacientes que haviam apresentado sangramento, 9 decorreram diretamente da hemorragia (69%, IC 95% = 0,32 – 1,31), enquanto 4 decorreram de injúria miocárdica do infarto ou causas não cardíacas. **Conclusão:** Estes dados reforçam a associação causal entre sangramento e mortalidade no cenário da SCA. Em segundo lugar, apontam que em torno de 1/3 dos óbitos sangramento apenas coexiste como marcador de risco.

63314

Acurácia do julgamento heurístico na predição de doença arterial coronariana em pacientes com dor torácica aguda.

JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, MATEUS DOS SANTOS VIANA, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, ANDRÉ COSTA MEIRELES, MARCIA MARIA NOYA RABELLO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Hospital Aliança, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: O julgamento intuitivo é baseado em heurísticas (atalhos mentais), um processo vulnerável a vieses cognitivos, sendo necessária validação de sua acurácia nas diferentes circunstâncias clínicas. Modelos matemáticos não cognitivos tendem a ser mais acurados em predições clínicas. **Objetivo:** Explorar a acurácia do julgamento intuitivo do cardiologista na estimativa da probabilidade de doença coronariana obstrutiva (DAC) em pacientes com dor torácica aguda. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos na unidade coronária devido a dor torácica aguda. DAC foi definida por estenose $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ em tronco), de acordo com coronariografia invasiva. Os médicos responsáveis pela admissão foram sistematicamente entrevistados após o término do plantão, estimando a probabilidade de DAC como justificativa da dor (0% a 100%). Foram excluídos os casos em que o médico já soubesse do resultado da coronariografia no momento da entrevista. A resposta dos médicos foi intuitiva, sem algoritmos ou regras que orientassem o pensamento. **Resultados:** Foram estudados 176 pacientes, 59 ± 17 anos, 49% homens, 36% de prevalência de DAC obstrutiva. O julgamento médico da probabilidade de DAC apresentou mediana de 50% (IIQ = 55), com boa capacidade discriminatória (estatística-C = 0,85; 95% IC=0,79-0,91). O modelo mostrou-se calibrado pelo teste de Hosmer e Lemeshow. A média da diferença entre o predito pelo médico e observado em cada quintil de predição foi $14\% \pm 6\%$ (intercepto = - 8,6 e inclinação = 0,89, $r = 0,93$). **Conclusão:** O julgamento heurístico possui satisfatória capacidade discriminatória e calibração probabilística quanto à presença ou ausência de DAC obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda.



www.cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 112, Nº 5, Suplemento 1, Maio 2019

RESUMO DAS COMUNICAÇÕES

31º CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA

SALVADOR - BA

55055

Factibilidade e potencial benefício da estratégia minimalista para o implante transcater de válvula aórtica (TAVI)

CRISTIANO GUEDES BEZERRA, FÁBIO SOLANO FREITAS SOUZA, CARLOS VINÍCIUS ABREU DO ESPÍRITO SANTO, MATEUS DOS SANTOS VIANA, ADRIANO CHAVES ALMEIDA FILHO, ANTONIO JOSE NERI SOUZA, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, ADRIANO MARTINS DE OLIVEIRA, LUIZ EDUARDO FONTELES RITT, EDUARDO SAHADE DARZÉ, MARCIA MARIA NOYARABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Hospital São Rafael - Rede D'Or, Salvador, BA, BRASIL - Hospital Cardio Pulmonar, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: O TAVI, indicado para pacientes com estenose aórtica (EAo) grave sintomática, pode ser realizado sob anestesia local e sedação consciente, caracterizando a estratégia minimalista, ou sob anestesia geral. O procedimento minimalista se associa a diminuição de complicações e tempo de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) em centros de grande volume (>100 TAVIs/ano). A eficácia e segurança de tal estratégia nos demais centros não é bem estabelecida. **Métodos:** Foram coletados dados consecutivos de pacientes submetidos a TAVI em dois centros cardiológicos de referência em Salvador – BA. Para avaliar a factibilidade da estratégia minimalista, esses pacientes foram comparados com os demais tratados sob anestesia geral em termos de potencial benefício: tempo de internamento em UTI como desfecho primário. Secundariamente, foram avaliados critérios de segurança do procedimento (complicações vasculares, neurológicas, cardiovasculares e morte) e de desempenho protético (avaliação de gradientes transvalvares e de leak periprotético). **Resultados:** Entre dezembro de 2013 a fevereiro de 2019, 41 pacientes foram submetidos a TAVI em nossos 2 centros, sendo 51% através da estratégia minimalista. As características clínicas basais, escore de risco e gravidade da EAo foram semelhantes entre os grupos ($p = \text{NS}$): idade 84 [80 – 87] anos, 65% sexo feminino, 66% coronariopatas, escore STS para mortalidade 6 [4 – 9], área valvar aórtica 0,7 [0,6 – 0,8] cm^2 , gradiente transaórtico médio 51 [40 – 61] mmHg. As características do procedimento TAVI não diferiram entre os grupos. A mediana do tempo de internamento em UTI foi de 1 [1 – 4] dias no grupo minimalista, comparado a 3 [2 – 4] dias nos demais pacientes ($p = 0,04$). As complicações foram infrequentes, com mortalidade de 4,8%, implante de marcapasso em 7% e complicações vasculares em 7%. Não houve diferenças significativas nos critérios de segurança entre o grupo minimalista e os demais pacientes, com exceção de uma menor queda de hemoglobina pós procedimento no grupo minimalista (10,3 [9,5 – 12,3] vs 9,5 [8,2 – 10,3] g/dL, $p = 0,02$). O desempenho da prótese valvar foi satisfatório em ambos os grupos (gradiente transaórtico médio de 8 [6 – 12] vs 8 [5 – 12] mmHg, $p = 0,85$) e nenhum paciente apresentou leak periprotético maior que leve. **Conclusão:** O presente estudo observacional e exploratório sugere que, em centros com volume usual, TAVI minimalista é factível, segura e traz a vantagem de alta precoce da UTI.

55187

É possível predição acurada da gravidade da anatomia coronária em pacientes internados com síndromes coronarianas agudas?

MATEUS DOS SANTOS VIANA, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, LETICIA LARA FONSECA, YASMIN FALCON LACERDA, LARA QUEIROZ KERTZMAN, ALEXANDRE COSTA SOUZA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, , BRASIL.

Introdução: Gravidade anatômica é o mais forte fator prognóstico em síndromes coronarianas agudas (SCA). **Objetivo:** Identificar preditores independentes de gravidade anatômica em portadores de SCA, explorando o potencial preditivo de um modelo multivariado. **Métodos:** Pacientes internados por SCA de julho de 2007 a novembro de 2017 e submetidos a coronariografia durante o internamento foram incluídos. Gravidade anatômica foi definida por pelo menos 1 dos seguintes critérios: obstrução crítica ($\geq 95\%$) de segmento proximal de qualquer vaso; obstrução $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda; obstrução $\geq 70\%$ em dois vasos proximais, envolvendo a descendente anterior. Como potenciais preditores de gravidade anatômica, foram testadas 36 variáveis, 26 relacionadas com prevalência de aterosclerose e 10 relacionadas com gravidade clínica. **Resultados:** Foram estudados 732 pacientes, idade 63 ± 14 anos, 61% sexo masculino e 41% a prevalência de anatomia grave. Preditores independentes de gravidade anatômica foram sexo masculino (OR 1,6; IC95% 1,1- 2,2), histórico de doença arterial periférica (OR 2,3; IC95% 1,1-4,6), dislipidemia (OR 1,5; IC95% 1,1-2,1), classificação de Killip $> I$ (OR 2,5; IC95% 1,6-4,0), troponina positiva (OR 2,4; IC95% 1,6-3,6) e alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (OR 2,0; IC95% 1,4-2,7). Na discriminação de anatomia grave, o modelo apresentou estatística-C de 0,70 (IC95% 0,66–0,74). Houve boa correlação entre probabilidade predita de anatomia grave e prevalência observada em cada decil de predição ($r = 0,93$; $P < 0,001$), tendo a reta de regressão um intercepto = 0,007 e inclinação = 1,003. **Conclusão:** É possível prever com acurácia moderada a presença de anatomia crítica a partir de variáveis que representam fatores de risco para aterosclerose e gravidade clínica da SCA. Este modelo deve ser validado em amostra independente.

55211

Determinantes da opção por cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com síndromes coronarianas agudas

MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, MATEUS DOS SANTOS VIANA, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, LARA QUEIROZ KERTZMAN, YASMIN FALCON LACERDA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: A indicação de cirurgia de revascularização miocárdica (RM) se baseia primariamente da gravidade da anatomia coronária. Além disso, variáveis que modelam o benefício e o risco da cirurgia devem também a decisão cirúrgica, prevalecendo em pacientes de maior risco de eventos recorrentes e menor risco cirúrgico. **Objetivo:** Testar a hipótese de que a decisão por revascularização miocárdica em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) obedece ao racional econômico que favorece maior benefício e menor risco. **Métodos:** Pacientes internados devido a SCA, cuja coronariografia demonstrou obstrução $\geq 70\%$ nos três territórios vasculares e/ou $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda, não tratados de forma percutânea. Como preditores de revascularização, foram testadas 49 variáveis, 12 relacionadas a risco de aterosclerose, 12 ao risco cirúrgico, 11 a gravidade de apresentação clínica, 8 relacionadas com gravidade anatômica e 6 variáveis neutras. **Resultados:** Foram estudados 130 pacientes, idade 67 ± 13 anos, 63% sexo masculino, sendo 38% submetidos a RM. Preditores independentes de RM foram: LDL-colesterol no submodelo de risco aterosclerótico; clearance de creatinina no submodelo de risco cirúrgico; diabetes mellitus e infarto com supradesnível de ST à admissão no modelo de gravidade de apresentação clínica; nível de escolaridade, intervenção percutânea (ICP) prévia, infecção e valor de leucócitos à admissão em submodelo considerado neutro e ocorrência de anatomia crítica como variável anatômica mais significativa. O modelo final constou de apenas 4 preditores independentes: clearance de creatinina (OR 1,02; IC95% 1,005-1,03, $p=0,006$), ICP prévia (OR 0,18; IC95% 0,05-0,74, $p=0,02$), leucócitos à admissão (OR 1,00; IC95% 1,00-1,00, $p=0,02$) e anatomia crítica (OR 3,92; IC95% 1,4-11,4, $p=0,01$). Ao predizer o procedimento de revascularização, o modelo apresentou área abaixo da curva ROC de 0,78 (IC95% 0,69-0,86) e adequada calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($c^2= 6,4$; $p = 0,60$). **Conclusão:** A escassez de preditores independentes da anatomia coronária sugere que o raciocínio econômico baseado em características que conotam risco ou benefício não se faz presente diante da regra heurística de que gravidade anatômica é indicativo de cirurgia.

55218

Acurácia do Julgamento Heurístico na Predição de Doença Arterial Coronária em Pacientes com Dor Torácica Aguda: comparação com modelo logístico.

ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, LUIZA MENDES COSTA LINO, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, ANDRÉ COSTA MEIRELES, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: O julgamento intuitivo é baseado em heurísticas (atalhos mentais), um processo vulnerável a vieses cognitivos, sendo necessária validação de sua acurácia nas diferentes circunstâncias clínicas. Modelos matemáticos não cognitivos tendem a ser mais acurados em predições clínicas. **Objetivo:** Explorar a acurácia do julgamento intuitivo do cardiologista na estimativa da probabilidade de doença coronária obstrutiva (DAC) em pacientes com dor torácica aguda, comparando com o desempenho de um modelo matemático previamente validado. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos na unidade coronária devido a dor torácica aguda. DAC foi definida por estenose $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ em tronco), de acordo com coronariografia invasiva. Os médicos responsáveis pela admissão foram sistematicamente entrevistados após o término do plantão, estimando a probabilidade de DAC como justificativa da dor (0% a 100%). Foram excluídos os casos em que o médico já soubesse do resultado da coronariografia no momento da entrevista. A resposta dos médicos foi intuitiva, sem algoritmos ou regras que orientassem o pensamento. Esta acurácia foi comparada com o desempenho de um modelo matemático (Escore RDT) previamente validado. **Resultados:** Foram estudados 165 pacientes, 57 ± 18 anos, 52% homens, 32% de prevalência de DAC obstrutiva. O julgamento médico da probabilidade de DAC apresentou média de $46\% \pm 33\%$, com boa capacidade discriminatória (estatística-C = 0,88; 95% IC=0,82-0,94), superior a 0,70 (95% IC = 0,60-0,80) do modelo matemático – $P=0,0072$. Ambos os métodos se mostraram calibrados pelo teste de Hosmer-Lemeshow. A média da diferença entre o predito pelo médico e observado em cada quintil de predição foi $17\% \pm 12\%$ (intercepto = - 12,4 e inclinação = 0,90), comparado com $7,4\% \pm 6,9\%$ do modelo matemático (intercepto=5,8, inclinação=0,74). **Conclusão:** O julgamento heurístico possui boa acurácia discriminatória quanto a presença ou ausência de DAC obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda, superior ao modelo matemático. Por outro lado, a calibração probabilística do julgamento foi moderada e inferior ao obtido pelo modelo matemático.

55278**Função sistólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma não incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE em Síndromes Coronarianas Agudas**

PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, ALEXANDRE COSTA SOUZA, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, LETICIA LARA FONSECA, LARA QUEIROZ KERTZMAN, LUIZA MENDES COSTA LINO, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: O Escore GRACE é o modelo prognóstico melhor validado para síndromes coronarianas agudas, contendo apenas classificação de Killip como medida de insuficiência cardíaca. Função sistólica do ventrículo esquerdo medida pelo ecocardiograma detecta com mais acurácia disfunção do que medidas clínicas, representando um racional para o valor prognóstico incremental desta medida ao GRACE. **Objetivo:** Testar a hipótese de que a função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE em pacientes com síndromes coronarianas agudas. **Métodos:** Incluiu-se pacientes admitidos na Unidade Coronariana por dor torácica e critérios objetivos de síndrome coronariana aguda (SCA), entre 2007 e 2018. Escore GRACE foi calculado com base em dados da admissão. Função ventricular foi avaliada por ecocardiograma realizado nos primeiros dias de internamento, tendo como variável preditora primária a presença de disfunção sistólica significativa, definida como déficit de contratilidade global moderado a acentuado (fração de ejeção < 40%). O desfecho primário foi óbito cardiovascular, no período de fase hospitalar e seguimento tardio. **Resultados:** Avaliou-se 1056 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 60% do sexo masculino, GRACE 122 ± 37 , 24% com diagnóstico de infarto com supradesnível do ST. Em seguimento mediano de 531 dias (IIQ 264 – 915), a mortalidade cardiovascular foi 6,1%. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo significativa estava presente em 14% dos pacientes, cuja mortalidade foi de 17%, comparada a 4,2% no grupo sem disfunção importante (HR = 4,3; IC95% 2,6 – 7,1). Disfunção ventricular permaneceu preditor independente do GRACE na regressão de Cox (HR = 2,0; IC95% 1,1 – 3,4). Entretanto, a capacidade discriminatória do escore GRACE para predição de morte (estatística-C = 0,79; 95%IC = 0,73 – 0,85) não apresentou incremento após "disfunção ventricular" ter sido incorporada ao modelo logístico (estatística-C = 0,80; 95%IC = 0,74 – 0,86). A calibração do modelo GRACE pelo teste de Hosmer-Lemeshow apresentou P = 0,86, sem melhora após adição da "disfunção ventricular" (P = 0,23). **Conclusão:** Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma é preditor independente de óbito, porém não incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE.

55294**Pesquisa de potenciais desigualdades quanto a decisão cirúrgica em síndromes coronarianas agudas**

GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, ANTÔNIO MAURÍCIO DOS SANTOS CERQUEIRA JR, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, LETICIA LARA FONSECA, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, BRUNA DE SA BARRETO PONTES, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Indicação de procedimentos médicos complexos podem apresentar desigualdades que desfavorecem minorias, mediadas por vieses cognitivos por parte do médico. **Objetivo:** Explorar a hipótese de desigualdade de gênero e raça na decisão por revascularização miocárdica cirúrgica (RM) em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA). **Métodos:** Incluídos pacientes admitidos na unidade coronária por critérios objetivos de SCA e cuja coronariografia demonstrou acometimento triarterial ou de tronco da coronária esquerda. Foi testada associação da indicação de RM com sexo e raça e interação destas variáveis com modelo de propensão cirúrgica por regressão logística. **Resultados:** Foram avaliados 198 pacientes, idade de 67 ± 13 anos, 69% sexo masculino, 55% negros-mulatos. Cirurgia de RM foi realizada em 26% em mulheres *versus* 24% em homens ($P=0,81$) e 19% em brancos *versus* 30% em negros-mulatos ($P=0,08$). Modelo de propensão cirúrgica apontou idade e angioplastia primária como fatores inibitórios para a cirurgia. Sexo e raça ($P = 0,35$ e $P = 0,15$) não apresentaram interação (modificação de efeito) com este modelo de propensão cirúrgica. **Conclusão:** No cenário de SCA, não observamos desigualdade de sexo e raça quanto a indicação do procedimento de RM.

55295

Descrição do “Custo Clínico-Pessoal” da Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Pacientes Internados por Síndromes Coronarianas Agudas.

THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA, LARA QUEIROZ KERTZMAN, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, ANDRÉ COSTA MEIRELES, LUIZA MENDES COSTA LINO, ANDRE LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JUNIOR, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, MATEUS DOS SANTOS VIANA, LUCIANO RAPOLD SOUZA, MARCIA MARIA NOYARABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: A estratégia cirúrgica de revascularização miocárdica (CRM) oferece superior benefício quando comparada à estratégia de revascularização percutânea ou tratamento clínico em pacientes multiarteriais. Por outro lado, a cirurgia promove maior custo clínico-pessoal ao paciente. A descrição deste custo contribui para o raciocínio econômico na tomada de decisão individual. **Objetivo:** Descrever o custo clínico-pessoal de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização no cenário de síndromes coronarianas agudas. **Métodos:** Foram incluídos pacientes consecutivamente internados por síndromes coronarianas agudas (SCA) no período de 07/2007 a 07/2018, subsequentemente submetidos a CRM. O custo clínico-pessoal foi descrito pelos dias adicionais de internamento e complicações cirúrgicas. Pacientes foram seguidos no longo prazo para avaliar reinternamento ou morte. **Resultados:** Dentre 1482 pacientes com SCA, 90 realizaram CRM, idade 64 ± 10 anos, 71% masculinos, risco de morte cirúrgica de $2,2\% \pm 1,9\%$ de acordo com Euroscore. O tempo médio de internamento dos pacientes operados foi de 20 ± 15 dias, comparado a $9,3 \pm 9,7$ dias dos não operados ($P < 0,001$). O tempo médio da cirurgia até a alta hospitalar foi de 12 ± 15 dias, tendo 11 permanecido por mais de 3 semanas depois da CRM. A mortalidade cirúrgica foi de 6,7% (95% IC = 1% - 12%) e incidência de acidente vascular cerebral de 2,2% (95% IC = -1% - 5%) Em seguimento médio de 631 ± 445 dias após a alta, foi observado 2,2% de óbitos, 3,3% de reinternamento por infarto, 4,4% por angina e 6,7% de reinternamentos de causa não coronariana. **Conclusão:** O presente estudo sugere que um custo clínico-pessoal da CRM aceitável, porém não desprezível. As informações descritas devem ser consideradas como parte do raciocínio econômico que deve permear a tomada de decisão individual.

55298

Valor Preditor das Características da Dor Torácica Aguda quanto à Presença de Doença Coronária Obstrutiva

PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES, FERNANDA LOPES, PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS, JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA, MILTON HENRIQUE VITORIA DE MELO, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, LETICIA LARA FONSECA, LARA QUEIROZ KERTZMAN, MATEUS DOS SANTOS VIANA, ALEXANDRE COSTA SOUZA, MARCIA MARIA NOYA RABELO e LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: As características da dor torácica são parâmetros importantes para estimar probabilidade de doença coronária obstrutiva (DAC). **Objetivo:** Testar a acurácia das características da dor torácica aguda quanto ao diagnóstico de DAC. **Métodos:** Entre setembro de 2011 a dezembro de 2018, pacientes consecutivamente internados na unidade coronária devido a dor torácica aguda tiveram história clínica colhida de forma sistematizada, no momento da admissão. Foram avaliadas 8 características sugestivas de causa coronária (positivas) e 4 sugestivas de causa não coronária (negativas). A soma das características presentes, pontuadas como +1 para positivas e -1 para negativas, geraram o índice de tipicidade que poderia variar de -4 a +8. DAC foi investigada em todos os pacientes e definida como estenose $\geq 70\%$ em exame anatômico (50% para tronco de coronária esquerda). **Resultados:** Foram estudados 1388 pacientes, 59 ± 16 anos, 58% de homens. O desfecho "DAC obstrutiva" foi identificado em 575 pacientes, determinando prevalência de 45%. Das 12 variáveis testadas, 7 mostraram associação positiva ou negativa com DAC obstrutiva. similaridade com evento isquêmico prévio, melhora com nitrato e irradiação para o membro superior esquerdo; mudança de intensidade com compressão, mudança de intensidade com posição, mudança de intensidade com movimentação do braço e dor pleurítica. Na análise de regressão logística, permaneceram preditores independentes apenas melhora com nitrato (OR 1,81; 95%IC 1,4-2,3), irradiação para o braço esquerdo (OR 1,55; 95%IC 1,2-2,0), mudança de intensidade com compressão (OR 0,60; 95%IC 0,38-0,95) e dor pleurítica (OR 0,40; 95%IC 0,29-0,56). Este modelo preditor teve fraca acurácia diagnóstica com área abaixo da curva ROC de 0,65 (95%IC 0,61-0,68). O melhor ponto de corte deste modelo probabilístico (probabilidade 54%) apresentou sensibilidade 56% e especificidade 67%. Estas propriedades resultam em razão de probabilidade positiva de 1,69 e razão de probabilidade negativa de 0,65. O índice de tipicidade apresentou média de $2,43 \pm 2,04$ e baixa acurácia (área abaixo da curva ROC = 0,62 (95%IC 0,59 – 0,65), sendo o melhor ponto de corte 2,5 (sensibilidade 71% e especificidade 49%). **Conclusões:** Em pacientes internados em unidade coronariana com dor torácica aguda, embora várias características da dor se associem com DAC obstrutiva, seja isoladamente ou reunidas em modelo preditor, estas não possuem boa acurácia diagnóstica.

55476

Tratamento transcater de regurgitação aórtica para-protética em paciente de alto risco cirúrgico com quadro clínico refratário.

FÁBIO SOLANO FREITAS SOUZA, EDUARDO SAHADE DARZÉ, MATEUS DOS SANTOS VIANA, FABIO LUIS DE JESUS SOARES, PEDRO ALVES LEMOS NETO, LUIZ RITT, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, ADRIANO MARTINS DE OLIVEIRA e WANEWMAN LINS REIS DE ANDRADE
Hospital Córdio-Pulmonar, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Regurgitação ("leak") paravalvar é uma complicação potencialmente grave relacionada ao implante de próteses valvares cirúrgicas. Apresenta incidência de 3 a 6% quando associada a repercussão hemodinâmica, como dispneia, hemólise ou dilatação de câmaras cardíacas. Neste cenário, nova intervenção cirúrgica com substituição valvar pode ser recomendada. Contudo, o risco de uma reoperação deve ser sempre considerado. O tratamento transcater por via percutânea representa uma opção eficaz e de menor risco para estes pacientes. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, 73a, com hipertensão arterial sistêmica, diabetes e fibrilação atrial, história de 2 cirurgias prévias em válvula aórtica (2009 e 2015) com implante de prótese biológica, e implante de marcapasso definitivo (2016), iniciou acompanhamento médico regular em nosso centro em 2018. Durante o ano, o paciente foi hospitalizado por 2 vezes por congestão pulmonar e dispnéia, levando a aumento significativo da dose de furosemida utilizada (80 mg→200mg/dia). Ecocardiograma (Abr/18): regurgitação para-protética aórtica (RPA) grave; insuficiência secundária da válvula mitral grave (IM); fração de ejeção (FEVE) 70%, átrio esquerdo (AE) de 57 mm e diâmetros do ventrículo esquerdo (VE) de 62/36 mm. O caso foi discutido em reunião do *Heart Team* para definição do tratamento. Apesar da mortalidade estimada de 5,5% (STS), o paciente foi considerado de alto risco para uma terceira cirurgia, tendo sido optado pelo tratamento transcater. Em Dez/18, realizamos a oclusão da RPA através do implante de 2 próteses AVP2 (compostas de malha fina de nitinol, originariamente concebidas para oclusão de malformações vasculares), com sucesso e sem intercorrências. O procedimento foi realizado sob anestesia geral, por via transfemoral, e guiado por ecocardiografia transesofágica 3D, para orientar o implante das próteses e avaliar o resultado imediato. Optado por tratamento conservador da IM. Alta hospitalar após 2 dias. Ecocardiograma de controle (Fev/19) demonstrou ausência de RPA, IM moderada a grave, FEVE 57%, AE de 54 mm, e redução dos diâmetros do VE para 51/35 mm. Até a presente data, o paciente evolui sem dispneia, com redução expressiva do uso de furosemida para 20mg/dia. **Conclusão:** Este relato de caso ilustra um excelente resultado imediato e a médio prazo obtido com a oclusão de uma regurgitação para-valvar por técnica transcater, demonstrando a exequibilidade deste procedimento neste cenário adverso.

55492

Análise exploratória da taxa de utilização do acesso radial e incidência de complicações – evolução temporal.

CRISTIANO GUEDES BEZERRA, PAULO DOMINGOS CHAGAS, ALANA AMANDA BARRETO PEREIRA, MILENA RAFAEL BRITO, CARLOS VINÍCIUS ABREU DO ESPIRITO SANTO, FÁBIO SOLANO FREITAS SOUZA, MATEUS DOS SANTOS VIANA, FERNANDO BULLOS FILHO, ADRIANO MARTINS DE OLIVEIRA, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, LUIZ EDUARDO FONTELES RITT e EDUARDO SAHADE DARZÉ Hospital Córdio Pulmonar, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: O acesso radial para realização de procedimentos coronários diagnósticos ou terapêuticos está relacionado a diminuição de complicações vasculares. Não está bem estabelecido se, em serviço de cardiologia intervencionista (SCI) com alto volume da via radial, o aumento da taxa de utilização dessa via se associa a melhores desfechos. **Objetivos:** Descrever a evolução temporal da taxa de utilização da via radial e a incidência de complicações em SCI cuja a via transradial é preferencial. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico que incluiu todos os pacientes que realizaram procedimentos de cardiologia intervencionista diagnósticos ou terapêuticos, no contexto de doença coronária aguda ou crônica, no período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2019. Foram excluídos os procedimentos intervencionistas para cardiopatia estrutural, eletrofisiologia e estimulação cardíaca artificial. Foram comparados 2 períodos para análise da evolução temporal: Período A (janeiro/2016 a agosto/2017) e Período B (setembro/2017 a fevereiro/2019), sendo observadas a via de acesso (transradial ou transfemoral), complicações menores (hematoma no local de punção) e complicações maiores (queda de hemoglobina, hemotransfusão, pseudoaneurisma, fistula arteriovenosa, hematoma de retroperitônio, infarto, acidente vascular cerebral ou óbito). **Resultados:** Incluídos consecutivamente 1472 pacientes, sendo 736 em cada grupo. Em relação aos procedimentos, 70,8% eram diagnósticos, 29,2% terapêuticos, 49,5% realizados de forma eletiva e 50,5% em pacientes internados. Apesar de sempre preferencial, o acesso radial vem sendo ainda mais utilizado recentemente (Período B = 80,8% vs Período A = 75,5%, $p = 0,003$). Complicações maiores foram raras, sem diferenças significativas entres os grupos. No entanto, a presença de hematoma foi significativamente menor no grupo B em comparação ao grupo A (2,6% vs 4,6%, $p = 0,03$). **Conclusão:** Com o passar dos anos, observou-se aumento do uso da via radial e menor incidência de hematoma pós procedimento, mesmo considerando centro que já possuía elevada taxa basal de utilização dessa via e poucas complicações.



www.cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 110, Nº 5, Suplemento 2, Maio 2018

RESUMO DAS COMUNICAÇÕES

30º CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA

SALVADOR - BA

51760

Rendimento da pesquisa de doença coronariana obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda, eletrocardiograma normal e troponina negativa

FERNANDA LOPES, LARA Q KERTZMAN, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO, JESSICA G SUERDIECK, NICOLE C SA, PEDRO H C FILGUEIRAS, LUIZA M C LINO, GUILHERME GARCIA, MATEUS S VIANA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: É duvidoso se pacientes com dor torácica aguda e exames normais necessitam realizar pesquisa de doença coronária antes da alta hospitalar. Esta dúvida se baseia em séries observacionais que mostram pequena prevalência de doença coronária (DAC) neste cenário e número ainda menor de procedimentos de revascularização. **Objetivo:** Descrever o rendimento da pesquisa de DAC em pacientes admitidos com dor torácica aguda, eletrocardiograma e troponina normais. **Métodos:** O Registro de Dor Torácica inclui consecutivamente pacientes internados na unidade coronária devido a este sintoma. De 804 pacientes incluídos no Registro, foram avaliados no presente estudo 160 indivíduos cujo eletrocardiograma e troponina seriados foram negativos para isquemia miocárdica. O desfecho doença coronária (DAC) obstrutiva foi definido por estenose $\geq 70\%$ na coronariografia invasiva, enquanto a ausência de DAC obstrutiva poderia ser definida pelo exame invasivo ou não invasivo negativo. Foram descritas a "prevalência geral" de DAC em que pacientes não investigados foram considerados livres da doença e a "prevalência válida" que levou em conta apenas os investigados. A investigação foi definida como rentável se resultasse em identificação de lesão obstrutiva que implicasse em procedimento de revascularização. **Resultados:** Os 160 pacientes estudados apresentaram idade de 57 ± 15 anos, 53% sexo feminino. Destes, 81% foram submetidos a investigação de doença coronariana, sendo os demais liberados após observação sem exames adicionais. Dos pacientes investigados, 23% foram submetidos a avaliação não invasiva inicial (30 cintilografias, 3 ressonâncias, 3 testes ergométricos), tendo o restante realizado coronariografia diretamente. Foram identificados 25 pacientes com DAC obstrutiva, resultando em 16% de prevalência geral (95% IC = 10% - 22%) e 19% de prevalência válida (95% IC = 13% - 27%). Dentre os 25 pacientes com DAC obstrutiva, 15 foram submetidos a angioplastia coronária e 4 a revascularização cirúrgica. Sendo assim, 15% dos pacientes investigados terminaram em revascularização. **Conclusão:** Independente de eletrocardiograma e troponina normais, o rendimento da investigação sistemática de DAC em pacientes admitidos no cenário de dor torácica aguda é satisfatório.

51761

Baixa acurácia do escore GRACE para predição anatômica de pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST

YASMIN F LACERDA, LETICIA L FONSECA, VITOR C A CORREIA, LUIZA M C LINO, THIAGO M B SOUZA, PEDRO H C FILGUEIRAS, LARA Q KERTZMAN, MATEUS S VIANA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST (SCA), anatomia coronária é o mais forte preditor de risco, justificando a rotina de coronariografia. Por outro lado, uma ferramenta que identificasse pacientes com baixa probabilidade de anatomia coronária crítica poderia ajudar a melhor selecionar pacientes para a estratégia conservadora. **Objetivo:** Testar a hipótese de que o Escore GRACE prediz gravidade anatômica, podendo servir para identificar indivíduos que poderiam prescindir de coronariografia invasiva. **Métodos:** Foram consecutivamente estudados pacientes admitidos na Unidade Coronária por critérios objetivos de SCA e submetidos a angiografia invasiva. "Anatomia crítica" foi definida como acometimento triarterial ou de tronco da coronária esquerda. O Escore GRACE foi testado de forma dicotômica (análise primária) e numérica. **Resultados:** Foram avaliados 685 pacientes, idade 65 ± 13 anos, 56% homens, Escore GRACE de 116 ± 37 , coronariografia sem lesão obstrutiva em 20%, acometimento uni, bi, triarterial e tronco de coronária esquerda em 25%, 18%, 25% e 12%, respectivamente. A área abaixo da curva ROC do Escore GRACE para detecção de doença coronária obstrutiva foi 0,59 (95% IC = 0,54 - 0,64) e para "anatomia crítica" foi 0,61 (95% IC = 0,57 - 0,66). O ponto de corte abaixo do qual se define o primeiro tercil do GRACE (109) foi utilizado para dicotomizar a amostra em baixo risco (N = 320) e médio-alto risco (N = 365). Este critério apresentou sensibilidade de 62% para detectar "anatomia crítica" (95% IC = 55% - 67%) e especificidade de 52% para pacientes sem "anatomia crítica" (95% IC = 47% - 56%), resultando em razão de probabilidade positiva de 1,3 (95% IC = 1,1 - 1,5) e negativa de 0,74 (95% IC = 0,64 - 0,87). Nesta amostra, o valor preditivo positivo do GRACE ≥ 109 foi 43% (95% IC = 38% - 49%), enquanto o valor preditivo negativo do GRACE < 109 foi apenas 69% (95% IC = 64% - 74%) para "anatomia crítica". **Conclusão:** O escore GRACE tem baixa acurácia na predição da anatomia coronária, não sendo capaz de discriminar grupo de indivíduos com baixa probabilidade de "anatomia crítica". Este trabalho questiona o uso do GRACE na alocação de pacientes para estratégia invasiva ou conservadora.

51763

Associação entre raiva e afetos negativos com etiologia coronariana de dor torácica aguda

LUIZ A C P QUEIROZ, LETICIA L FONSECA, FERNANDA LOPES, VITOR C A CORREIA, THIAGO M B SOUZA, YASMIN F LACERDA, LARA Q KERTZMAN, LUIZA M C LINO, GABRIELA O BAGANO, MATEUS S VIANA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Existem mecanismos plausíveis para o papel do estresse psicológico como gatilho na instabilização de placa aterosclerótica, justificando possível causalidade entre raiva e afetos negativos com síndromes coronarianas agudas (SCA). **Objetivo:** Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisõem a instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda. **Métodos:** Estudo de caso-controle, com amostras selecionadas a partir de pacientes consecutivamente internados por dor torácica aguda durante o período do estudo. Casos foram definidos pela confirmação de doença coronariana obstrutiva ($\geq 70\%$ na coronariografia) e controles foram definidos pela confirmação de causa não coronariana (pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal). No primeiro dia de internamento, os pacientes foram submetidos a entrevista parametrizada por escala de estado raiva e afetos negativos. Durante o período do estudo foram selecionados consecutivamente 51 casos e 17 controles, sendo casos com maior idade (62 ± 15 vs. 53 ± 20) e maior prevalência de sexo masculino (65% vs. 44%). No grupo de casos, estado de raiva apresentou escala média de $19 \pm 6,0$, semelhante a $17 \pm 3,5$ no grupo controle ($P = 0,29$). Esta comparação permaneceu não significativa ($P = 0,08$) após ajuste para potenciais variáveis de confusão (tabagismo e diabetes, associados simultaneamente ao grupo caso e à escala de raiva). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos quanto a afetos negativos ($18 \pm 6,6$ vs. $18 \pm 4,6$; $P = 0,97$), resultado que permaneceu não significativo ($P = 0,82$) após ajuste para potenciais variáveis de confusão. **Conclusão:** O presente estudo não representa evidência de que raiva ou afetos negativos predisõem a síndrome coronariana aguda como causa da dor torácica.

51765

Análise do sistema de causalidade dos óbitos hospitalares em indivíduos com síndromes coronarianas agudas

LETICIA L FONSECA, FERNANDA LOPES, VITOR C A CORREIA, YASMIN F LACERDA, THIAGO M B SOUZA, PEDRO H C FILGUEIRAS, GUILHERME GARCIA, FELIPE K B ALEXANDRE, MATEUS S VIANA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Óbito hospitalar em indivíduos com síndromes coronarianas agudas (SCA) é normalmente interpretado como influência direta do processo de instabilidade coronária na funcionalidade do coração. No entanto, a evolução do paciente no hospital faz parte de um sistema complexo, necessitando de uma exploração mais crítica da cascata de causalidade. **Objetivos:** Descrever os mecanismos de óbito hospitalar em pacientes com SCA. **Métodos:** Foram incluídos prospectivamente pacientes com critérios objetivos de SCA. Dentre os indivíduos que evoluíram para óbito durante a hospitalização, a sequência cronológica dos eventos que culminaram no desfecho fatal foi descrita e adjudcada, sendo os indivíduos classificados em 3 grupos: óbito cardiovascular (decorrente de complicação direta do evento coronário, tipo falência de bomba ou morte arritmica), óbito iatrogênico (decorrente de conduta médica relacionada ao evento coronário, tal como complicação de cirurgia cardíaca, insuficiência renal pós-contraste, sangramento relacionado a procedimento ou anticoagulação), óbito não cardiovascular (decorrente da história natural de outra morbidade que independe da SCA). **Resultados:** Foram estudados 794 pacientes, 60% masculinos, idade 64 ± 14 anos, 24% infarto com supradesnível do segmento ST, sendo o restante definidos como SCA sem supradesnível do ST. Durante internamento mediano de 7 dias (intervalo interquartil = 5 – 11 dias), houve 42 óbitos, correspondendo a letalidade geral de 5,3% (9,5% no grupo infarto com supradesnível de ST e 4% em SCA sem supradesnível do ST). Na análise de causalidade, 40% dos óbitos decorreram diretamente de complicação do evento coronário, sendo 29% decorrente de complicação do tratamento instituído (iatrogênico) e 31% da história natural de outras morbidades. **Conclusão:** Em pacientes com SCA, óbitos hospitalares não decorrem apenas do evento coronário que motiva o internamento. Parte significativa é consequência do tratamento instituído ou de comorbidades que independem da SCA. Este dado traz uma visão crítica quanto ao valor do risco de morte geral no processo de decisão da estratégia a ser instituída.

51767

Forte associação independente entre sangramento e óbito hospitalar em síndromes coronarianas agudas: relação causal ou coexistência de dois fenômenos?

LARA Q KERTZMAN, FERNANDA LOPES, GABRIELA O BAGANO, PEDRO H C FILGUEIRAS, MILTON H V MELO, LETICIA L FONSECA, ANTÔNIO M S C JR, MATEUS S VIANA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL - Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: Sangramento e morte hospitalar possuem associação independente em registros observacionais de síndromes coronarianas agudas (SCA), interpretando-se a relação como causal. No entanto, associação não garante causalidade, sendo necessários melhor exploração deste fenômeno. **Objetivo:** Descrever a associação entre sangramento e morte de pacientes com SCA, explorando causalidade por meio da cascata de eventos que separam estes dois fenômenos. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos por critérios objetivos de SCA. Sangramento maior durante o internamento foi definido de acordo com os tipos 3 e 5 da Classificação Universal de Sangramento. Regressão logística e análise da sequência de eventos foram utilizadas para avaliar a associação entre sangramento e óbito. **Resultados:** Estudados 1104 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 58% do sexo masculino, 23% infarto com supradesnível do ST. A incidência de sangramento maior foi 4,7% (52 casos). Pacientes que sangraram apresentaram 31% de mortalidade (16 óbitos), comparado a 4,7% de morte no grupo sem sangramento (RR = 6,6; 95% CI = 4,0 – 11). Aqueles que sangraram possuíam score GRACE significativamente maior do que aqueles livres de sangramento (157 ± 39 versus 121 ± 38 ; $P < 0,001$). Após ajuste para estes score, sangramento permaneceu fortemente associado a morte (OR = 4,5; 95% IC = 2,1 – 9,7; $P < 0,001$). No entanto, dentre os 16 óbitos que ocorreram após sangramento, em apenas 56% dos pacientes a morte decorreu da hemorragia, enquanto o restante foi consequência da injúria miocárdica do infarto ou evolução natural de morbidades não cardíacas. **Conclusão:** A associação independente entre sangramento maior e óbito em síndromes coronarianas agudas é apenas em parte mediada por fenômeno de causalidade. Em igual proporção, óbitos coexistem com sangramento sem uma relação causal.

51827

MINOCA: Uma entidade ou espectro de uma mesma doença?

MATEUS S VIANA, ALEXANDRE C SOUZA, FERNANDA LOPES, VITOR C A CORREIA, THIAGO M B SOUZA, PAULA O A LOPES, PEDRO H C FILGUEIRAS, YASMIN F LACERDA, LETICIA L FONSECA, LARA Q KERTZMAN, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA

Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: O acrônimo inglês MINOCA foi recentemente cunhado para caracterizar infarto do miocárdio (IAM) na ausência de lesão coronárias obstrutivas. Não está claro se o mecanismo predominante do MINOCA é aterosclerótico (instabilidade de placa) ou se este representa uma entidade nosológica à parte. **Objetivo:** Testar a hipótese de que MINOCA representa uma entidade nosológica diversa do infarto tradicional, através da avaliação do gradiente de fatores de risco entre as duas etiologias e da identificação de variáveis discriminantes independentes. **Métodos:** Foram avaliados pacientes com critérios objetivos de IAM na ausência de condições sistêmicas que acarretassem desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio miocárdico e que realizaram angiografia coronária. Dentre estes pacientes com infarto primário, MINOCA foi definido como ausência de estenose > 50% em qualquer vaso da árvore coronariana. **Resultados:** Foram avaliados 338 indivíduos portadores de IAM submetidos a angiografia e destes 50 apresentaram critérios para MINOCA. Indivíduos com MINOCA não apresentaram significativa distinção do infarto tradicional em relação às variáveis idade (61 ± 13 vs. 65 ± 14 , $P = 0,07$), diabetes (28% vs. 37%, $P = 0,23$), hipertensão (74% vs. 74%, $P = 1,0$), dislipidemia (56% vs. 58%, $P = 0,77$), tabagismo (10% vs. 14%, $P = 0,48$), obesidade (31% vs. 29%, $P = 0,78$), uso prévio de estatina (36% vs. 33%, $P = 0,71$), uso prévio de AAS (30% vs. 34%, $P = 0,55$), frequência cardíaca à admissão (84 ± 24 bpm vs. 83 ± 40 bpm, $P = 0,98$) e disfunção renal (19% vs. 27%, $P = 0,25$). Dos marcadores de risco, apenas sexo masculino (36% vs. 68%, $p < 0,001$) e HDL-colesterol (48 ± 15 vs. 40 ± 11 , $p < 0,001$) apresentaram diferença estatisticamente significativa. Na análise multivariada, idade (OR 0,97, IC 95% 0,94 - 0,99, $p = 0,01$), sexo masculino (OR 0,38, IC 95% 0,18 - 0,80, $p = 0,01$) e HDL-colesterol (OR 1,05, IC 95% 1,02 - 1,08, $p = 0,002$) mantiveram associação independente com MINOCA. **Conclusão:** A ausência de contraste entre os grupos quanto a fatores etiológicos e a escassez de discriminantes independentes, sugere que MINOCA não seja uma entidade nosológica diversa, mas sim constituinte de um espectro da doença aterosclerótica instável.

51828

Descrição prognóstica e modelos preditores de risco em pacientes com infarto do miocárdio e coronárias sem doença obstrutiva (MINOCA).

VITOR C A CORREIA, MATEUS S VIANA, FERNANDA LOPES, MILTON H V MELO, LUIZA M C LINO, LARA Q KERTZMAN, GABRIELA O BAGANO, YASMIN F LACERDA, LETICIA L FONSECA, THIAGO M B SOUZA, MARCIA M N RABELO e LUIS C L CORREIA

Hospital São Rafael, Salvador, BA, BRASIL - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: MINOCA é um acrônimo utilizado na prática cardiológica para descrever pacientes acometidos por infarto do miocárdio (IAM) e coronárias não obstrutivas. Pouco se sabe a respeito da real prevalência e evolução prognóstica destes pacientes, em especial naqueles vítimas de insulto primário. Além disso, modelos preditores utilizados na prática clínica não são validados nesta população, em especial os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta amostra. **Objetivo:** Descrever o prognóstico de pacientes com MINOCA, comparativamente ao infarto com obstrução coronária e explorar a acurácia de modelos prognósticos neste cenário. **Metodologia:** Foram avaliados pacientes com critérios objetivos de IAM submetidos a angiografia coronariana. MINOCA foi definido como IAM na ausência de estenose > 50% de obstrução em qualquer vaso da árvore coronariana. Desfecho primário foi definido pelo combinado de óbito em qualquer momento e internamento por IAM ou angina durante seguimento tardio. **Resultados:** Foram avaliados 338 indivíduos e destes 50 apresentaram critérios para MINOCA. A incidência de eventos combinados foi 15% no grupo MINOCA, sem diferença com 23% no grupo com obstrução significativa ($P = 0,24$). A incidência isolada de óbito no seguimento foi 4,9% versus 5,7% ($P = 0,84$). O tempo livre de eventos apresentou média de 1260 ± 90 dias no grupo MINOCA e 1195 ± 59 dias no grupo não MINOCA (log-rank; $P = 0,235$). A análise da acurácia dos escores para predição de desfechos no grupo MINOCA evidenciou acurácia do escore clínico GRACE (AUC 0,867; IC 95% 0,736 – 0,998; $P = 0,005$), diferentemente dos escores angiográficos Gensini (AUC 0,573; IC 95% 0,354 – 0,792; $P = 0,58$) e Friesinger (AUC 0,539; IC 95% 0,309 – 0,769; $P = 0,76$). **Conclusão:** O prognóstico de pacientes com MINOCA não é melhor do que pacientes com infarto tradicional. No cenário MINOCA, escores angiográficos não são bons preditores de risco, enquanto que o Escore clínico GRACE apresenta boa acurácia preditora.

51854

Prevalência de sucesso angiográfico nas síndromes coronarianas agudas com supradesnível do segmento ST em hospital de referência no ano de 2016.

THAÍSE G MACHADO, PALOMA O F FELIX, CLAUDIO M B VIRGENS, MATEUS S VIANA, PAULO R SILVA e LUIZ C S PASSOS
Hospital Ana Nery, Salvador, BA, BRASIL.

Fundamento: A angioplastia (ICP) primária é preferível ao fibrinolítico quando realizado em tempo hábil, sendo o sucesso angiográfico fundamental para o melhor desfecho clínico e redução da mortalidade no IAM. **Objetivos:** O presente trabalho visa a preencher a lacuna no conhecimento sobre o resultado e eficácia dos procedimentos de angioplastia primária em hospital de referência em ICP no Estado, descrevendo a prevalência de sucesso angiográfico nas angioplastias primárias no Hospital Ana Nery (HAN) no ano de 2016. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, baseado em dados de prontuário. Incluídos pacientes com supra de ST \geq 2mm em pelo menos duas derivações, submetidos a ICP primária no HAN de janeiro a dezembro de 2016. Sucesso angiográfico foi definido de acordo as Diretrizes vigentes de intervenção percutânea. Sucesso clínico contemplou o sucesso angiográfico sem complicações clínicas maiores como morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio e revascularização de emergência. **Resultados:** No período avaliado, foram realizadas 637 ICP no HAN, das quais 113 em pacientes com diagnóstico de IAM com supra do segmento ST nas primeiras 24h de evolução. Destas, 96 foram realizadas nas primeiras 12 horas do início da dor. A média de idade foi de 60 ± 11 anos, sendo 54% mulheres. Estas apresentaram a maior prevalência de HAS (70%) e DM (36%). Trombólise foi realizada em apenas 8% da amostra. Instabilidade clínica à admissão esteve presente em 35% da amostra. A coronária mais acometida foi a ADA seguida da ACD (73% vs. 62%, $p=0.001$). A via de acesso mais realizada foi a femoral em 58% dos casos. Apenas a artéria culpada foi tratada em 98% dos casos. Stents convencionais foram os mais utilizados (87%), sendo implantado um único dispositivo em 77% dos pacientes. Houve utilização de cateter balão em 98% das ICP (pré ou pós-dilatação) e o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa foi utilizado em 33% dos pacientes. Sucesso angiográfico foi observado em 93% (IC95% 87%-97%) dos procedimentos e sucesso clínico em 81 % (IC95% 72%-87%). **Conclusão:** A prevalência de sucesso angiográfico e clínico dos procedimentos de angioplastia primária no infarto agudo é elevada e compatível com os dados da literatura, a despeito do elevado perfil de risco dos pacientes e do caráter emergencial da intervenção.

51985

Resultados preliminares do Heart Team na tomada de decisão terapêutica em pacientes portadores de doença arterial coronariana complexa

RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO, CLAUDIO MARCELO BITTENCOURT DAS VIRGENS, PAULO RIBEIRO SILVA, MATEUS DOS SANTOS VIANA, MARCO ANTONIO VIEIRA GUEDES, CARLOS VINÍCIUS ABREU DO ESPIRITO SANTO, POMPILO SAMPAIO BRITTO, TAIN TEIXEIRA VIANA e LUIZ CARLOS SANTANA PASSOS
HOSPITAL ANA NERY, SALVADOR, BA, BRASIL.

Racional: A tomada de decisão multidisciplinar ganhou mais ênfase nos últimos anos para selecionar a estratégia de tratamento mais ideal para pacientes com doença arterial coronariana. O Heart Team tornou-se recentemente uma recomendação de classe 1C nas diretrizes européias e americanas sobre revascularização do miocárdio.

Objetivo: Avaliar a taxa de mudança terapêutica nas estratégias de tratamento da DAC estável sintomática (revascularização cirúrgica, percutânea ou tratamento clínico otimizado) após a avaliação do Heart Team. **Métodos:** Estudo prospectivo de pacientes referenciados para o Heart Team do Hospital Ana Nery, Salvador-BA. Foram incluídos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) há menos de 1 ano e pacientes com DAC complexa e sintomática referenciados para o Heart Team para auxílio na decisão terapêutica. A equipe é composta por pelo menos um cardiologista clínico, um cirurgião cardíaco e um cardiologista intervencionista. Foram coletados dados prospectivamente da decisão terapêutica antes (equipe assistencial) e após a avaliação do Heart Team.

Resultados: No período de março de 2017 a fevereiro de 2018 foram referenciados ao Heart team 101 pacientes. desses 62 (61,4%) eram do sexo masculino, com idade média de 65,2 (\pm 10,2) anos. 37 (36,6%) haviam apresentado um episódio de SCA nos últimos 12 meses, e 47 (46,5%) eram portadores de diabetes mellitus. 32 (31,7%) apresentavam estenose > 75% proximal em coronária descendente anterior e 5 (5%) estenose \geq 50% em tronco de coronária esquerda. A indicação terapêutica sugerida pela equipe assistencial antes do Heart Team foi de angioplastia em 68 (67,3%), revascularização cirúrgica em 30 (29,7%) e tratamento clínico otimizado em 3 (3,0%). Após a avaliação do Heart Team, a decisão terapêutica inicial foi de manter em tratamento clínico 87 (86,1%), proceder angioplastia em 11 (10,9%) e revascularização cirúrgica em 3 (3,0%). O nível de concordância foi praticamente nulo entre a equipe assistente e o Heart Team, Kappa = 0,035, p=0,10. **Conclusão:** A experiência da implantação do heart team como prática sistemática para as situações clínicas mais desafiadoras influenciou de forma significativa a tomada de decisão na escolha da melhor estratégia terapêutica na doença arterial coronária complexa.

51991

Avaliação do Heart Team e o impacto do Implante Transcateter da Válvula Aórtica (TAVI) em um centro de referência em Salvador.

MATEUS DOS SANTOS VIANA, FÁBIO SOLANO FREITAS SOUZA, WANEWMAN LINS REIS DE ANDRADE, CRISTIANO GUEDES BEZERRA, CARLOS VINÍCIUS ABREU DO ESPIRITO SANTO, RICARDO ANDRADE REZENDE, FABIO LUIS DE JESUS SOARES, LUIZ EDUARDO FONTELES RITT, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, ADRIANO MARTINS DE OLIVEIRA, PAULO DOMINGOS CHAGAS e EDUARDO SAHADE DARZÉ

Hospital Córdio-Pulmonar (HCP), Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: O implante transcater da válvula aórtica (TAVI) tem como premissa básica a seleção adequada dos pacientes e o planejamento detalhado do procedimento para obtenção do resultado clínico almejado. **Objetivo:** Descrever os resultados clínicos e ecocardiográficos dos pacientes avaliados pelo Heart Team e submetidos a TAVI em um hospital de referência, em Salvador. **Métodos:** Estudo descritivo de uma série de casos. **Resultados:** Entre dez/13 a abr/18, 28 pacientes com estenose aórtica sintomática foram avaliados pelo Heart Team do hospital. Tratamento cirúrgico ou conservador foi indicado para 3 pacientes. TAVI foi indicada para 25 pacientes e realizada em 17 (12 mulheres), com média de idades de $84,8 \pm 4$ anos e mortalidade média estimada de $7,2 \pm 3,9\%$ (STS). Dentre os motivos para não realização do TAVI incluiu-se desejo dos pacientes pelos tratamentos cirúrgico ou clínico. No grupo submetido a TAVI, o tempo médio livre de óbitos foi de $26,4 \pm 4$ meses, enquanto que no grupo que não realizou o procedimento a despeito de sua indicação, de $6,5 \pm 2,3$ meses ($p_{\text{LogRank}}=0,02$). Os procedimentos foram realizados por via femoral, dentro de um tempo mediano da avaliação inicial de 66 dias (IIQ:35–100). A etiologia da estenose aórtica era calcifica tricúspide em 16 pacientes e calcifica bicúspide em 1 paciente. Os implantes foram realizados com sucesso, queda dos gradientes médios (58 ± 17 mmHg \rightarrow $10,4 \pm 3,7$ mmHg; $p < 0,0001$) e aumento da área valvar aórtica ($0,6 \pm 0,2$ cm² \rightarrow $1,9 \pm 0,2$ cm²; $p < 0,0001$). Nenhum paciente apresentou regurgitação aórtica >leve. Um paciente apresentou hematoma retroperitoneal, seguido de AVC isquêmico com comprometimento funcional permanente, e evolução para óbito hospitalar. Não houve outras complicações vasculares sérias ou necessidade de implantes de marca-passos definitivos. Após um tempo mediano de internamento de 4,5 dias (IIQ:3-6,8), 16 pacientes receberam alta hospitalar. Em um seguimento médio de 14 meses (IIQ:6-27,3), houve redução da dispnéia em todos os pacientes (NYHA III/IV pré=68,8% vs pós=0%) e manutenção dos resultados ecocardiográficos. Ocorreram 4 óbitos de causas não-cardiovasculares. **Conclusão:** TAVI em pacientes idosos e de risco cirúrgico intermediário a alto, quando criteriosamente indicado através da atuação de um Heart Team, demonstra impacto clínico significativo com taxas de complicações baixas relacionadas ao procedimento. O benefício obtido com o tratamento pode ser perceptível em poucos meses.

52027**Estudo comparativo sobre uso de stents coronarianos no biênio 2016 – 2017, após implantação do heart team no Hospital Ana Nery**

LUIZ CARLOS SANTANA PASSOS, THIAGO MOREIRA TRINDADE, ALINE GRIMALDI QUEIROZ DE JESUS, WILLIAM NEVES DE CARVALHO, MARCO ANTONIO VIEIRA GUEDES, CLAUDIO MARCELO BITTENCOURT DAS VIRGENS, POMPILIO SAMPAIO BRITTO, RODRIGO MOREL VIEIRA DE MELO, MATEUS DOS SANTOS VIANA e PAULO RIBEIRO SILVA
Hospital Ana Nery, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Estudos prévios sugerem fortemente que o julgamento clínico utilizando a técnica da discussão participativa visando obtenção de consenso pode ser a melhor estratégia para tomada de decisão em pacientes com doença coronariana fora das situações de emergência ou urgência. Desde março de 2017 o Hospital Ana Nery (HAN) passou a realizar sessões clínicas semanais onde os casos clínicos deveriam ser apresentados e o implante de stents farmacológicos ou múltiplos (mais de 2) deveriam ser submetidos a discussão prévia com o Heart Team. **Métodos:** Estudo retrospectivo baseado em dados administrativos do sistema de gestão onde todas as informações sobre implante de stents coronários foram disponibilizadas. **Resultados:** Foram implantados 519 e 538 stents no ano de 2016 e 2017 respectivamente. Do total, a frequência de stents farmacológicos foi 22% (112) em 2016 e 14,1% (76) em 2017. Foram 5% (26) de implantes de dois ou mais stents em 2016 e 2% (10) em 2017. A taxa de re-intervenção (hospitalização para procedimento no laboratório de hemodinâmica) foi de 12,2% (63) em 2016 e 6,7% (36) em 2017. A frequência de reestenose foi 1,6% (11) em 2016 e 2,7% (16) em 2017. **Conclusão:** A implantação do Heart Team envolvendo o corpo clínico permitiu a utilização racional de recursos disponíveis, alcançando resultados clínicos satisfatórios em termos da frequência de re-intervenção e reestenose.



www.cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 108, Nº 5, Suplemento 1, Maio 2017

RESUMO DAS COMUNICAÇÕES

29º CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA

SALVADOR - BA

48830

Implante transcater de válvula aórtica em paciente com estenose de válvula aórtica bicúspide associada a doença aterosclerótica coronariana grave.

FÁBIO SOLANO FREITAS SOUZA, MATEUS DOS SANTOS VIANA, WANEWMAN L R ANDRADE e EDUARDO SAHADE DARZÉ
Hospital Córdio-Pulmonar, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Acentuada assimetria e calcificação das cúspides, e excentricidade do anulo aórtico, características da estenose de válvula aórtica bicúspide (EVAB), levam a maior dificuldade no implante transcater de válvula aórtica(TAVI) e aumentam o risco de regurgitação peri-valvar(RPV) moderada-grave pós-implante. Assim, EVAB tem sido excluída dos ensaios clínicos e considerada contra-indicação relativa para TAVI. Doença aterosclerótica coronariana(DAC), frequentemente encontrada em pacientes com estenose aórtica, leva a indicações de revascularização miocárdica concomitante, naqueles submetidos a troca valvar cirúrgica. Entretanto, em pacientes indicados para TAVI, a melhor conduta ainda não está definida. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 83a, com estenose aórtica e dispneia progressiva aos esforços nos últimos 6 meses, encaminhada para avaliação do Heart Team em fevereiro/2016. Clearance de creatinina=33 ml/min. Ecocardiograma (ECO): área valvar=0,5 cm²; gradiente médio=62 mmHg; Vmáx=4,9 m/s. Angiotomografia: morfologia típica de EVAB (rafe entre óstios coronarianos), escore de cálcio de 2022, anulo aórtico elíptico(30 x 20 mm) e aorta de 40 mm. Cinecoronariografia (março/16): estenoses graves de 90% na Descendente Anterior, e moderadas na Circunflexa. Após exame, a paciente cursou com edema agudo dos pulmões. Novo ECO demonstrou piora da fração de ejeção: 63%→40%. Risco de morte associado a cirurgia=9,7%(STS). Após reunião do Heart Team, optado por TAVI sem realização de angioplastia coronariana, devido à complexidade da intervenção e à ausência de angina. O TAVI foi realizado por via transfemoral em abril/16. O diâmetro da prótese foi escolhido a partir das medidas tomográficas e após confirmação do ECO intra-operatório com pré-dilatação por balão de valvoplastia de 25 mm. Uma prótese expansível por balão SapienXT 26mm foi implantada com menor volume de insuflação para prevenir dissecções ou roturas locais. RPV leve/moderada foi observada imediatamente após o implante. Duas pós-dilatações com volumes maiores foram realizadas, permanecendo ao final RPV mínima. Alta hospitalar após 5 dias. ECO após 9 meses demonstra resultados mantidos e melhora da fração de ejeção para 68%, estando a paciente assintomática. **Conclusão:** Este relato de caso ilustra um excelente resultado imediato e a longo prazo obtido com TAVI em uma paciente com EVAB e DAC grave associada, demonstrando a exequibilidade deste procedimento neste cenário adverso.

48849

Experiência de um centro de referência com o Implante Transcateter da Válvula Aórtica - TAVI

FÁBIO S F SOUZA, MATEUS S VIANA, LUIZ E F RITT, WANEWMAN L R ANDRADE, RICARDO A REZENDE, FÁBIO L J SOARES, ADRIANA N D P NEVES, GUSTAVO FREITAS FEITOSA, ADRIANO M OLIVEIRA, ALEXANDRE G PUSTILNIK, PAULO DOMINGOS CHAGAS e EDUARDO S DARZÉ
Hospital Córdio-Pulmonar (HCP), Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Um hospital terciário de Salvador iniciou um programa institucional para o tratamento das doenças estruturais do coração em 2013 e realizou seu primeiro implante transcateter da válvula aórtica (TAVI) em dezembro daquele ano. **Objetivo:** Descrever as características clínico-demográficas e os resultados clínicos e ecocardiográficos dos pacientes submetidos a TAVI neste hospital. **Métodos:** Estudo descritivo de uma série de casos. **Resultados:** Entre dez/13 a mar/17, 18 pacientes com estenose aórtica severa sintomática foram avaliados pelo Heart Team do hospital. TAVI foi realizada em 10 pacientes (8 mulheres), com média de idades de $85,3 \pm 3,8$ anos. A etiologia da estenose aórtica era calcífica tricúspide em 9 pacientes e calcífica bicúspide em 1 paciente. A mortalidade média estimada foi de $7,35 \pm 3,56\%$ (STS). Todos os procedimentos foram realizados por via femoral, utilizando a prótese expansível por balão dentro de um tempo mediano da avaliação inicial de 58,5 dias (IIQ:31,3–76,8). Os implantes foram realizados com sucesso em 100% dos casos com queda significativa dos gradientes médios ($55,7 \pm 19,3$ mmHg \rightarrow $9,4 \pm 4,7$ mmHg; $p < 0,0001$) e aumento da área valvar aórtica ($0,5 \pm 0,1$ cm² \rightarrow $1,83 \pm 0,5$ cm²; $p = 0,05$). Nenhum paciente apresentou regurgitação aórtica > leve. Um paciente apresentou tamponamento cardíaco tratado por pericardiocentese e após 24h sofreu um AVC isquêmico sem déficits permanentes. Apenas um paciente necessitou de transfusão sanguínea. Não houve complicações vasculares sérias ou necessidade de implantes de marca-passos definitivos. Após um tempo médio de internamento de 6 dias (IIQ:3,8-9), todos os pacientes receberam alta hospitalar. Em um seguimento médio de $17,4 \pm 13,4$ meses, houve redução da dispneia em todos os pacientes (NYHA III/IV pré=70% vs pós=0%) e manutenção dos resultados ecocardiográficos. Ocorreram 3 óbitos de causas não-cardiovasculares: duas por complicações cirúrgicas de osteossíntese de fêmur e uma por sepse gastrointestinal. **Conclusão:** Neste hospital de referência, a experiência com TAVI em pacientes idosos e de risco cirúrgico intermediário a alto mostra resultados excelentes, com taxas de complicações muito baixas relacionadas ao procedimento. A atuação coordenada, sinérgica e criteriosa do Heart Team foi fundamental para o atingimento desses resultados.



ABC Cardiol
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 115, Nº 5, Suplemento 2, Novembro 2020

TEMAS LIVRES APRESENTADOS NO



**75º CONGRESSO BRASILEIRO
DE CARDIOLOGIA**

**20 A 22 DE NOVEMBRO DE 2020
CONGRESSO DIGITAL**

035**DESCRIÇÃO PROGNÓSTICA E MODELOS PREDITORES DE RISCO EM PACIENTES COM INFARTO DO MIOCÁRDIO E CORONÁRIAS SEM DOENÇA OBSTRUTIVA (MINOCA)**

THOMAZ EMANOEL AZEVEDO SILVA¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Mateus dos Santos Viana¹, Milton Henrique Vitória Melo¹, João Vitor Miranda Porto de Oliveira¹, André Costa Meireles¹, André Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, Paula Oliveira Andrade Lopes¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Mariana Tourinho Pessoa Rezende¹, Márcia Maria Noya Rabelo², Luís Cláudio Lemos Correia¹

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Fundamento: MINOCA é um acrônimo utilizado na prática cardiológica para descrever pacientes acometidos por infarto do miocárdio (IAM) e coronárias não obstrutivas. Pouco se sabe a respeito da real prevalência e evolução prognóstica destes pacientes, em especial naqueles vítimas de insulto primário. Além disso, modelos preditores utilizados na prática clínica não são validados nesta população, em especial os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta amostral. **Objetivo:** Descrever o prognóstico de pacientes com MINOCA, comparativamente ao infarto com obstrução coronária e explorar a acurácia de modelos prognósticos neste cenário. **Metodologia:** Foram avaliados pacientes com critérios objetivos de IAM submetidos a angiografia coronariana entre 05/2008 a 12/2018. MINOCA foi definido como IAM na ausência de estenose > 50% de obstrução em qualquer vaso da árvore coronariana. Desfecho primário foi definido pelo combinado de óbito em qualquer momento e internamento por IAM ou angina durante seguimento tardio. **Resultados:** Foram avaliados 544 indivíduos e destes, 73 apresentaram critérios para MINOCA. A incidência de eventos combinados foi 9,6% no grupo MINOCA, sem diferença com 17,1% no grupo com obstrução significativa ($p = 0,06$). A incidência isolada de óbito no seguimento foi 2,7% versus 4,1% ($p = 0,29$). O tempo livre de eventos apresentou média de 591 ± 378 dias no grupo MINOCA e 534 ± 369 dias no grupo não MINOCA (log-rank; $p = 0,06$). A análise da acurácia dos escores para predição de desfechos no grupo MINOCA evidenciou acurácia do escore clínico GRACE (AUC 0,862; IC 95% 0,74 – 0,98; $p = 0,002$), diferentemente dos escores angiográficos Gensini (AUC 0,621; IC 95% 0,45 – 0,88; $p = 0,298$) e Friesinger (AUC 0,619; IC 95% 0,40 – 0,83; $p = 0,302$). **Conclusão:** O prognóstico de pacientes com MINOCA não é melhor do que pacientes com infarto tradicional. No cenário de MINOCA, escores angiográficos não são bons preditores de risco, enquanto o Escore clínico GRACE apresenta boa acurácia preditora.

052**PREDITORES INDEPENDENTES DO NÃO ENCAMINHAMENTO PARA ABLAÇÃO POR CATETER COMO TRATAMENTO INICIAL DE TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES**

LUCAS HOLLANDA OLIVEIRA¹, Lucas Hollanda Oliveira¹, Mateus Viana², Christian Moreno Luize², Ricardo Sobral de Carvalho², Claudio Cirenza¹, Claudio Marcelo Bittencourt das Virgens², Mauricio Alves Barreto², Cristiano de Oliveira Dietrich¹, Marcel Fernando Silva Carvalho², Juliana Filgueiras Medeiros¹, Angelo Amato Vincenzo de Paola¹

(1) Escola Paulista de Medicina, (2) Fundação Bahiana de Cardiologia

Fundamento: A ablação por cateter das taquicardias supraventriculares (TSV) é um tratamento eficaz e curativo, sendo uma opção a medicamentos que apresentam efeitos adversos, maior taxa de recidivas além de piora da qualidade de vida. A ablação por cateter, entretanto, é uma ferramenta pouco utilizada. **Objetivo:** Identificar preditores clínicos independentes associados ao atraso no encaminhamento de portadores de TSV para ablação por cateter. **Métodos:** Avaliados consecutivamente pacientes com quadro de TSV e portadores de pré-excitação ventricular assintomáticos encaminhados para centro de referência em eletrofisiologia para realização de ablação por cateter. Variáveis clínicas foram avaliadas inicialmente em análise univariada e posteriormente por regressão logística, visando identificar aquelas independentemente associadas à variável de desfecho: não encaminhamento para ablação como primeira opção de tratamento. **Resultados:** Avaliados 350 indivíduos com idade média 41 ± 17 anos, 62% mulheres, 29,4% hipertensos, 7,1% diabéticos, média de FEVE 67%, mediana de sintomas 60 meses, mediana de visitas ao pronto socorro de 3 e mediana de medicações utilizadas de 1 droga. Destes, 224 não foram encaminhados para a ablação como estratégia terapêutica inicial. Dentre as 19 variáveis clínico-demográficas, 10 foram incluídas em análise de regressão logística: idade, sexo feminino, presença de pré-excitação ao eletrocardiograma, sintomas de palpitação, dispnéia e desconforto torácico, número de medicações em uso pré-procedimento, número de sintomas concomitantes, tempo de sintomas em meses e número de vezes que procurou o pronto-socorro devido à arritmia. Após análise multivariada, três apresentaram associação positiva independente com a ocorrência do desfecho: idade (OR: 1,2; IC95% 1,01-1,32; $p = 0,04$), desconforto torácico (OR: 2,7; IC95% 1,6-4,7; $p < 0,001$) e número de medicações em uso antes da ablação (OR: 1,8; IC 1,4-2,3; $p < 0,001$). **Conclusão:** Este é o maior estudo que avalia a associação de preditores independentes da não indicação da ablação por cateter como primeira estratégia de tratamento em portadores de TSV. Indivíduos encaminhados com maior atraso são, em média, 10 anos mais velhos, utilizam mais medicações anti-arrítmicas e visitam as unidades de pronto-atendimento com maior frequência.

134

ANÁLISE CRÍTICA DA TRADIÇÃO MÉDICA DE HIDRATAÇÃO PRÉ-CONTRASTE: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

MATEUS DOS SANTOS VIANA¹, Gabriela Oliveira Bagano², Julio Cesar Vieira Braga¹, Luis Claudio Lemos Correia¹

(1) Hospital Aliança, (2) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Introdução: Embora a hidratação pré-contraste iodado seja tradição médica como forma de percepção de segurança quanto ao risco de lesão renal, é questionável se é uma conduta embasada em evidências. **Objetivo:** Descrever o nível de evidência da eficácia da hidratação como prevenção de lesão renal aguda (LRA) em pacientes expostos a contraste iodado arterial ou venoso. **Busca e Seleção dos Estudos:** Feita procura por estudos nas bases de dados CENTRAL (Cochrane), MEDLINE, EMBASE e LILACS, com estratégias de busca específicas, em 05/05/2020, bem como busca manual em referências do Uptodate. Não houve restrição de idiomas. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) de superioridade e não inferioridade que avaliaram a eficácia da hidratação para prevenção da ocorrência de LRA associada a contraste. Não houve restrição quanto a tipo ou via de contraste. Foram considerados como desfechos, além da LRA, morte intra-hospitalar, diálise na internação e complicações associadas à hidratação. **Coleta de Dados e Análise:** Dois autores independentes realizaram a seleção dos ECRs, avaliação do risco de viés (ferramenta ROBIS-I) e extração os dados. Em caso de discrepâncias entre os 2, um 3º autor foi requisitado. Foram descritos narrativamente os ECRs incluídos e, para a análise estatística, foi realizada metanálise pelo modelo de efeitos randômicos com teste de Mantel-Haenszel (software ReviewManager 5). **Resultados:** Foram incluídos 9 ECRs. Não houve ECR que avaliou primariamente desfechos clínicos, sendo em todos o desfecho primário laboratorial. Pelos critérios ROBIS-I, 8 dos 9 ECRs não apresentaram baixo risco de viés. Quanto a LRA (critério laboratorial), os resultados foram homogêneos ($I^2 = 7\%$, $P_{heter} = 0,38$), sendo o efeito sumário sugestivo de benefício (RR 0,61; IC 95% 0,50-0,75; $p < 0,001$). Apenas 3 ECRs relataram incidência de diálise ($I^2 = 14\%$, $P_{heter} = 0,31$), com resultados imprecisos e não significantes (RR 0,45; IC 95% 0,11-1,80; $p = 0,26$), e 6 estudos descreveram mortalidade ($I^2 = 20\%$, $P_{heter} = 0,28$), porém resultados altamente imprecisos e não significantes (RR 0,76; IC 95% 0,52-1,1; $p = 0,15$). **Conclusão:** Não há evidências para se concluir o benefício clínico da hidratação em pacientes submetidos a contraste iodado. Quanto ao “benefício” laboratorial, os estudos sugerem prevenção de LRA, porém não têm qualidade e precisão suficientes para serem confirmatórios. A tradição médica da hidratação não representa “conduta baseada em evidências”.

223

FORTE ASSOCIAÇÃO ENTRE SANGRAMENTO E ÓBITO HOSPITALAR EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS: RELAÇÃO CAUSAL OU COEXISTÊNCIA DE DOIS FENÔMENOS?

JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Milton Henrique Vitória Melo¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Andre Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, André Costa Meireles¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Mateus dos Santos Viana³, Marcia Melo Noya Rabelo², Luis Claudio Lemos Correia³

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael, (3) Hospital Aliança

Fundamento: Sangramento e morte hospitalar possuem associação independente em registros observacionais de síndromes coronarianas agudas (SCA), interpretando-se a relação como causal. No entanto, associação não garante causalidade, sendo necessários melhor exploração deste fenômeno. **Objetivo:** Descrever a associação entre sangramento e morte de pacientes com SCA, explorando causalidade por meio da cascata de eventos que separam estes dois fenômenos. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos por critérios objetivos de SCA. Sangramento maior durante o internamento foi definido de acordo com os tipos 3 e 5 da Classificação Universal de Sangramento. Regressão logística e análise da sequência de eventos foram utilizadas para avaliar a associação entre sangramento e óbito. **Resultados:** Estudados 1313 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 60% do sexo masculino, 24% infarto com supradesnível do ST. A incidência de sangramento maior foi 4,6% (61 casos). Pacientes que sangraram apresentaram 25% de mortalidade (13 óbitos), comparado a 2,4% de morte no grupo sem sangramento (30 óbitos) (RR = 10; 95% CI = 6,5-12). Aqueles que sangraram possuíam escore GRACE significativamente maior do que aqueles livres de sangramento (162 ± 42 versus 122 ± 37 ; $p < 0,001$). Após ajuste para estes escore, sangramento permaneceu fortemente associado a morte (OR = 5,0; 95% IC = 2,1-11,7; $p < 0,001$). Dentre os 13 óbitos de pacientes que haviam apresentado sangramento, 9 decorreram diretamente da hemorragia (69%, IC 95% = 0,32-1,31), enquanto 4 decorreram de injúria miocárdica do infarto ou causas não cardíacas. **Conclusão:** Estes dados reforçam a associação causal entre sangramento e mortalidade no cenário da SCA. Em segundo lugar, apontam que em torno de 1/3 dos óbitos sangramento apenas coexiste como marcador de risco.

224

ELETRCARDIOGRAMA NORMAL E TROPONINA NEGATIVA EM PACIENTES COM DOR TORÁCICA AGUDA: GARANTIA DE BOM PROGNÓSTICO?

MARIANA TOURINHO PESSOA REZENDE¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Maria Eduarda Barreto de Siervi¹, João Vitor Miranda Porto de Oliveira¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Mateus dos Santos Viana³, Márcia Maria Noya Rabelo², Luís Cláudio Lemos Correia³

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael, (3) Hospital Aliança

Fundamentos: Alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG) e troponina elevada são importantes marcadores em pacientes com dor torácica aguda. Quando negativos, sugerem menor risco de desfechos desfavoráveis, porém sua garantia de bom prognóstico ainda é questionável. **Objetivo:** Testar a hipótese de que em pacientes com dor torácica aguda, ECG normal e troponina negativa determinam risco desprezível de eventos desfavoráveis. **Métodos:** Entre dezembro de 2012 a junho de 2019, pacientes admitidos em nossa Unidade de Dor Torácica foram incluídos neste Registro e acompanhados prospectivamente. ECG foi feito seriadamente nas primeiras horas (pelo menos 3) e troponina realizada de 4/4 horas nas primeiras 12 horas. Os pacientes foram submetidos a avaliação não invasiva ou invasiva de doença coronária obstrutiva. Desfecho foi definido por óbito cardiovascular e infarto não fatal nos primeiros 30 dias da admissão. O risco de pacientes com ECG e troponina normais foi analisado de acordo com o número absoluto de desfechos, assim como relativo aos demais pacientes. **Resultados:** Admitiu-se 1426 pacientes (60 ± 16 anos, 57% masculinos). Deste total, 290 (20%) apresentaram ECG normal e troponina negativa. Destes, 229 (79%) realizaram investigação para doença coronariana obstrutiva, sendo positiva em 51 (22%; IC 95% = 16% - 29%). Quanto ao prognóstico, dos 1426 pacientes, observou-se incidência do desfecho cardiovascular de 40% (21 óbitos e 548 infartos não fatais; IC 95% = 36%-43%). No subgrupo com ECG normal e troponina negativa a incidência foi 8 infartos (2,7%, IC 95% = 1,1-5,4%) e nenhum óbito, significativamente menor do que no grupo ECG isquêmico e/ou troponina elevada (82%, p < 0,001). Para detecção de desfecho, ECG isquêmico e/ou troponina positiva apresentou sensibilidade de 99% (IC 95% = 97%-99%) e especificidade de 33% (IC 95% = 30%-36%) para detecção de pacientes livres de desfechos. Estes números resultam em razão de probabilidade negativa de 0,04 (IC 95% = 0,02-0,08), indicando uma acurácia ótima, com bom poder de reduzir a probabilidade de desfecho quando ECG e troponina são normais. **Conclusão:** Em pacientes com dor torácica aguda, ECG e troponina normais reduz substancialmente a probabilidade de eventos cardiovasculares subsequentes.

230

ACURÁCIA DO JULGAMENTO HEURÍSTICO NA PREDIÇÃO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM DOR TORÁCICA AGUDA

JOÃO VITOR MIRANDA PORTO DE OLIVEIRA¹, André Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, André Costa Meireles¹, Mateus dos Santos Viana³, Márcia Maria Noya Rabelo², Luís Cláudio Lemos Correia³

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael, (3) Hospital Aliança

Fundamento: O julgamento intuitivo é baseado em heurísticas (atalhos mentais), um processo vulnerável a vieses cognitivos, sendo necessária validação de sua acurácia nas diferentes circunstâncias clínicas. Modelos matemáticos não cognitivos tendem a ser mais acurados em predições clínicas. **Objetivo:** Explorar a acurácia do julgamento intuitivo do cardiologista na estimativa da probabilidade de doença coronariana obstrutiva (DAC) em pacientes com dor torácica aguda. **Métodos:** Incluídos pacientes consecutivamente admitidos na unidade coronária devido a dor torácica aguda. DAC foi definida por estenose $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ em tronco), de acordo com coronariografia invasiva. Os médicos responsáveis pela admissão foram sistematicamente entrevistados após o término do plantão, estimando a probabilidade de DAC como justificativa da dor (0% a 100%). Foram excluídos os casos em que o médico já soubesse do resultado da coronariografia no momento da entrevista. A resposta dos médicos foi intuitiva, sem algoritmos ou regras que orientassem o pensamento. **Resultados:** Foram estudados 176 pacientes, 59 ± 17 anos, 49% homens, 36% de prevalência de DAC obstrutiva. O julgamento médico da probabilidade de DAC apresentou mediana de 50% (IIQ = 55), com boa capacidade discriminatória (estatística-C = 0,85; 95% IC = 0,79-0,91). O modelo mostrou-se calibrado pelo teste de Hosmer e Lemeshow. A média da diferença entre o predito pelo médico e observado em cada quintil de predição foi $14\% \pm 6\%$ (intercepto = - 8,6 e inclinação = 0,89, $r = 0,93$). **Conclusão:** O julgamento heurístico possui satisfatória capacidade discriminatória e calibração probabilística quanto à presença ou ausência de DAC obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda.

231

ACURÁCIA DA MAGNITUDE DA ELEVAÇÃO DA TROPONINA NA DISCRIMINAÇÃO DO TIPO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

ANDRÉ LUIZ FREITAS DE OLIVEIRA JÚNIOR¹, Thiago Menezes Barbosa de Souza², Gabriela Oliveira Bagano¹, Maria Eduarda Barreto de Siervi¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, João Vitor Miranda Porto de Oliveira¹, André Costa Meireles¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Mateus dos Santos Viana³, Márcia Maria Noya Rabelo², Luís Cláudio Lemos Correia³

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael, (3) Hospital Aliança

Fundamento: Eventualmente, quadros de infarto com artéria culpada aberta e eletrocardiograma indefinido suscitam incerteza quanto à possibilidade de ter ocorrido oclusão com reperfusão espontânea. Da mesma forma, oclusões podem suscitar incerteza se são crônicas ou agudas (responsáveis pelo infarto). O conhecimento de que um infarto com artéria fechada provoca maior grau de necrose faz com que o grau de elevação de troponina seja comumente utilizado no raciocínio discriminativo destes casos duvidosos, porém a acurácia desta avaliação não está validada.

Objetivo: Testar a acurácia do valor da troponina na diferenciação entre infarto com ou sem supradesnível do segmento ST e identificar o ponto de corte de melhor capacidade discriminatória. **Métodos:** Foram incluídos pacientes consecutivamente admitidos com infarto do miocárdio de quadro eletrocardiográfico claramente definido ("com supra" ou "sem supra") e concordantes com o resultado da coronariografia (artéria aberta ou fechada). Estes pacientes foram utilizados como padrão de referência para testar a capacidade da troponina em diferenciar os dois tipos de infarto. Foi utilizada a troponina I de segunda geração (VITROS, Johnson & Johnson). Os resultados foram indexados pelo percentil 99 do método (0,034 ug/L). **Resultados:** Foram estudados 913 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 64% do sexo masculino, 34% infarto "com supra" e o restante "sem supra". O grau de elevação de troponina no grupo infarto "com supra" apresentou mediana de 593 vezes (IIQ = 115-1425) o percentil 99, nitidamente superior à mediana de 23 vezes (IIQ = 4,0-134) o percentil 99 apresentado pelo grupo "sem supra". A área abaixo da curva ROC para a diferenciação entre os dois tipos de infarto foi de 0,80 (95% IC = 0,76-0,84; $p < 0,001$). O melhor ponto de corte nesta definição foi 256 vezes o percentil 99, com sensibilidade de 68% e especificidade de 86%, correspondendo a razão de probabilidade positiva de 4,7 e negativa de 0,37. **Conclusão:** Há forte associação entre a magnitude da elevação de troponina e o tipo do infarto. No entanto, a superposição de valores em pacientes de grupos diferentes promove uma acurácia moderada, não devendo a troponina ser utilizada de forma isolada ou determinística nesta definição.



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 113, Nº 2, Suplemento 1, Setembro 2019

**TEMAS LIVRES
APRESENTADOS NO**



**74º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA**

20 A 22 DE SETEMBRO/2019
PORTO ALEGRE – RS

726**Título: ACURÁCIA DO JULGAMENTO HEURÍSTICO NA PREDIÇÃO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA EM PACIENTES COM DOR TORÁCICA AGUDA: COMPARAÇÃO COM MODELO LOGÍSTICO**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, Andre Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Mateus dos Santos Viana¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Luiza Mendes Costa Lino¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, André Costa Meireles¹, João Vítor Miranda Porto de Oliveira¹, Marcia Maria Noya Rabelo²

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Fundamento: O julgamento intuitivo é baseado em heurísticas (atalhos mentais), um processo vulnerável a vieses cognitivos, sendo necessária validação de sua acurácia nas diferentes circunstâncias clínicas. Modelos matemáticos não cognitivos tendem a ser mais acurados em predições clínicas. Objetivo: Explorar a acurácia do julgamento intuitivo do cardiologista na estimativa da probabilidade de doença coronária obstrutiva (DAC) em pacientes com dor torácica aguda, comparando com o desempenho de um modelo matemático previamente validado. Métodos: Incluídos pacientes consecutivamente admitidos na unidade coronária devido a dor torácica aguda. DAC foi definida por estenose $\geq 70\%$ ($\geq 50\%$ em tronco), de acordo com coronariografia invasiva. Os médicos responsáveis pela admissão foram sistematicamente entrevistados após o término do plantão, estimando a probabilidade de DAC como justificativa da dor (0% a 100%). Foram excluídos os casos em que o médico já soubesse do resultado da coronariografia no momento da entrevista. A resposta dos médicos foi intuitiva, sem algoritmos ou regras que orientassem o pensamento. Esta acurácia foi comparada com o desempenho de um modelo matemático (Escore RDT) previamente validado. Resultados: Foram estudados 165 pacientes, 57 ± 18 anos, 52% homens, 32% de prevalência de DAC obstrutiva. O julgamento médico da probabilidade de DAC apresentou média de $46\% \pm 33\%$, com boa capacidade discriminatória (estatística-C = 0,88; 95% IC=0,82-0,94), superior a 0,70 (95% IC = 0,60-0,80) do modelo matemático – $P=0,0072$. Ambos os métodos se mostraram calibrados pelo teste de Hosmer-Lemeshow. A média da diferença entre o predito pelo médico e observado em cada quintil de predição foi $17\% \pm 12\%$ (intercepto = - 12,4 e inclinação = 0,90), comparado com $7,4\% \pm 6,9\%$ do modelo matemático (intercepto=5,8, inclinação=0,74). Conclusão: O julgamento heurístico possui boa acurácia discriminatória quanto a presença ou ausência de DAC obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda, superior ao modelo matemático. Por outro lado, a calibração probabilística do julgamento foi moderada e inferior ao obtido pelo modelo matemático.

789**Título: DESCRIÇÃO DO “CUSTO CLÍNICO-PESSOAL” DA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES INTERNADOS POR SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Lara Queiroz Kertzman¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, André Costa Meireles¹, Luiza Mendes Costa Lino¹, André Luiz Freitas de Oliveira Junior¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Mateus dos Santos Viana¹, Luciano Rapold Souza², Marcia Maria Noya Rabelo²

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Introdução: A estratégia cirúrgica de revascularização miocárdica (CRM) oferece superior benefício quando comparada à estratégia de revascularização percutânea ou tratamento clínico em pacientes multiarteriais. Por outro lado, a cirurgia promove maior custo clínico-pessoal ao paciente. A descrição deste custo contribui para o raciocínio econômico na tomada de decisão individual. **Objetivo:** Descrever o custo clínico-pessoal de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização no cenário de síndromes coronarianas agudas. **Métodos:** Foram incluídos pacientes consecutivamente internados por síndromes coronarianas agudas (SCA) no período de 07/2007 a 07/2018, subsequentemente submetidos a CRM. O custo clínico-pessoal foi descrito pelos dias adicionais de internamento e complicações cirúrgicas. Pacientes foram seguidos no longo prazo para avaliar reinternamento ou morte. **Resultados:** Dentre 1482 pacientes com SCA, 90 realizaram CRM, idade 64 ± 10 anos, 71% masculinos, risco de morte cirúrgica de 2,2% \square 1,9% de acordo com Euroscore. O tempo médio de internamento dos pacientes operados foi de 20 ± 15 dias, comparado a $9,3 \pm 9,7$ dias dos não operados ($P < 0,001$). O tempo médio da cirurgia até a alta hospitalar foi de 12 ± 15 dias, tendo 11 permanecido por mais de 3 semanas depois da CRM. A mortalidade cirúrgica foi de 6,7% (95% IC = 1% - 12%) e incidência de acidente vascular cerebral de 2,2% (95% IC = -1% - 5%) Em seguimento médio de 631 ± 445 dias após a alta, foi observado 2,2% de óbitos, 3,3% de reinternamento por infarto, 4,4% por angina e 6,7% de reinternamentos de causa não coronariana. **Conclusão:** O presente estudo sugere que um custo clínico-pessoal da CRM aceitável, porém não desprezível. As informações descritas devem ser consideradas como parte do raciocínio econômico que deve permear a tomada de decisão individual.

797

Título: DETERMINANTES DA OPÇÃO POR CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

MATEUS DOS SANTOS VIANA¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Vitor Calixto de Almeida Correia¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Lara Queiroz Kertzman¹, Yasmin Falcon Lacerda¹, Marcia Maria Noya-Rabelo², Luis Claudio Lemos Correia¹

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Introdução: A indicação de cirurgia de revascularização miocárdica (RM) se baseia primariamente da gravidade da anatomia coronária. Além disso, variáveis que modelam o benefício e o risco da cirurgia devem também a decisão cirúrgica, prevalecendo em pacientes de maior risco de eventos recorrentes e menor risco cirúrgico. **Objetivo:** Testar a hipótese de que a decisão por revascularização miocárdica em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) obedece ao racional econômico que favorece maior benefício e menor risco. **Métodos:** Pacientes internados devido a SCA, cuja coronariografia demonstrou obstrução $\geq 70\%$ nos três territórios vasculares e/ou $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda, não tratados de forma percutânea. Como preditores de revascularização, foram testadas 49 variáveis, 12 relacionadas a risco de aterosclerose, 12 ao risco cirúrgico, 11 a gravidade de apresentação clínica, 8 relacionadas com gravidade anatômica e 6 variáveis neutras. **Resultados:** Foram estudados 130 pacientes, idade 67 ± 13 anos, 63% sexo masculino, sendo 38% submetidos a RM. Preditores independentes de RM foram: LDL-colesterol no submodelo de risco aterosclerótico; clearance de creatinina no submodelo de risco cirúrgico; diabetes mellitus e infarto com supradesnível de ST à admissão no modelo de gravidade de apresentação clínica; nível de escolaridade, intervenção percutânea (ICP) prévia, infecção e valor de leucócitos à admissão em submodelo considerado neutro e ocorrência de anatomia crítica como variável anatômica mais significativa. O modelo final constou de apenas 4 preditores independentes: clearance de creatinina (OR 1,02; IC95% 1,005-1,03, $p=0,006$), ICP prévia (OR 0,18; IC95% 0,05-0,74, $p=0,02$), leucócitos à admissão (OR 1,00; IC95% 1,00-1,00, $p=0,02$) e anatomia crítica (OR 3,92; IC95% 1,4-11,4, $p=0,01$). Ao predizer o procedimento de revascularização, o modelo apresentou área abaixo da curva ROC de 0,78 (IC95% 0,69-0,86) e adequada calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,60$). **Conclusão:** A escassez de preditores independentes da anatomia coronária sugere que o raciocínio econômico baseado em características que conotam risco ou benefício não se faz presente diante da regra heurística de que gravidade anatômica é indicativo de cirurgia.

830**Título: FUNÇÃO SISTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO AO ECOCARDIOGRAMA NÃO INCREMENTA O VALOR PROGNÓSTICO DO ESCORE GRACE EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, Pedro Henrique Correia Figueiras¹, Alexandre Costa Souza², Milton Henrique Vitória de Melo¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Leticia Lara Fonseca¹, Lara Queiroz Kertzman¹, Luiza Mendes Costa Lino¹, André Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, Mateus dos Santos Viana², Marcia Maria Noya-Rabelo²

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Fundamento: O Escore GRACE é o modelo prognóstico melhor validado para síndromes coronarianas agudas, contendo apenas classificação de Killip como medida de insuficiência cardíaca. Função sistólica do ventrículo esquerdo medida pelo ecocardiograma detecta com mais acurácia disfunção do que medidas clínicas, representando um racional para o valor prognóstico incremental desta medida ao GRACE. Objetivo: Testar a hipótese de que a função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Métodos: Incluiu-se pacientes admitidos na Unidade Coronariana por dor torácica e critérios objetivos de síndrome coronariana aguda (SCA), entre 2007 e 2018. Escore GRACE foi calculado com base em dados da admissão. Função ventricular foi avaliada por ecocardiograma realizado nos primeiros dias de internamento, tendo como variável preditora primária a presença de disfunção sistólica significativa, definida como déficit de contratilidade global moderado a acentuado (fração de ejeção < 40%). O desfecho primário foi óbito cardiovascular, no período de fase hospitalar e seguimento tardio. Resultados: Avaliou-se 1056 pacientes, idade 65,14 anos, 60% do sexo masculino, GRACE 122,37, 24% com diagnóstico de infarto com supradesnível do ST. Em seguimento mediano de 531 dias (IQR 264 - 915), a mortalidade cardiovascular foi 6,1%. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo significativa estava presente em 14% dos pacientes, cuja mortalidade foi de 17%, comparada a 4,2% no grupo sem disfunção importante (HR = 4,3; IC95% 2,6 - 7,1). Disfunção ventricular permaneceu preditor independente do GRACE na regressão de Cox (HR = 2,0; IC95% 1,1 - 3,4). Entretanto, a capacidade discriminatória do escore GRACE para predição de morte (estatística-C = 0,79; 95%IC = 0,73 - 0,85) não apresentou incremento após "disfunção ventricular" ter sido incorporada ao modelo logístico (estatística-C = 0,80; 95%IC = 0,74 - 0,86). A calibração do modelo GRACE pelo teste de Hosmer-Lemeshow apresentou P = 0,86, sem melhora após adição da "disfunção ventricular" (P = 0,23). Conclusão: Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma é preditor independente de óbito, porém não incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE.

872**Título: PESQUISA DE POTENCIAIS DESIGUALDADES QUANTO A DECISÃO CIRÚRGICA EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, Gabriel Oliveira Bagano¹, Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Júnior¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, André Luiz Freitas de Oliveira Júnior¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Leticia Lara Fonseca¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Bruna de Sá Barreto Pontes¹, João Vitor Porto Miranda de Oliveira¹, Mateus dos Santos Viana², Marcia Maria Noya-Rabelo²

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Fundamento: Indicação de procedimentos médicos complexos podem apresentar desigualdades que desfavorecem minorias, mediadas por vieses cognitivos por parte do médico. Objetivo: Explorar a hipótese de desigualdade de gênero e raça na decisão por revascularização miocárdica cirúrgica (RM) em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA). Métodos: Incluídos pacientes admitidos na unidade coronária por critérios objetivos de SCA e cuja coronariografia demonstrou acometimento triarterial ou de tronco da coronária esquerda. Foi testada associação da indicação de RM com sexo e raça e interação destas variáveis com modelo de propensão cirúrgica por regressão logística. Resultados: Foram avaliados 198 pacientes, idade de 67 ± 13 anos, 69% sexo masculino, 55% negros-mulatos. Cirurgia de RM foi realizada em 26% em mulheres versus 24% em homens ($P=0,81$) e 19% em brancos versus 30% em negros-mulatos ($P=0,08$). Modelo de propensão cirúrgica apontou idade e angioplastia primária como fatores inibitórios para a cirurgia. Sexo e raça ($P = 0,35$ e $P = 0,15$) não apresentaram interação (modificação de efeito) com este modelo de propensão cirúrgica. Conclusão: No cenário de SCA, não observamos desigualdade de sexo e raça quanto a indicação do procedimento de RM.

915**Título: VALOR PREDITOR DAS CARACTERÍSTICAS DA DOR TORÁCICA AGUDA QUANTO À PRESENÇA DE DOENÇA CORONÁRIA OBSTRUTIVA**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Fernanda Oliveira de Andrade Lopes¹, Pedro Henrique Correia Filgueiras¹, João Vitor Miranda Porto de Oliveira¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Leticia Lara Fonseca¹, Lara Queiroz Kertzman¹, Mateus dos Santos Viana², Alexandre Costa Souza², Marcia Maria Noya-Rabelo²

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Introdução: No cenário da emergência, as características da dor torácica são parâmetros importantes para estimar probabilidade de doença coronária obstrutiva (DAC). **Objetivo:** Testar a acurácia das características da dor torácica aguda quanto ao diagnóstico de DAC. **Métodos:** Entre setembro de 2011 a dezembro de 2018, pacientes consecutivamente internados na unidade coronária devido a dor torácica aguda tiveram história clínica colhida de forma sistematizada, no momento da admissão. Foram avaliadas 8 características sugestivas de causa coronária (positivas) e 4 sugestivas de causa não coronária (negativas). A soma das características presentes, pontuadas como +1 para positivas e -1 para negativas, geraram o índice de tipicidade que poderia variar de -4 a +8. DAC foi investigada em todos os pacientes e definida como estenose $\geq 70\%$ em exame anatômico (50% para tronco de coronária esquerda). **Resultados:** Foram estudados 1388 pacientes, 59 ± 16 anos, 58% de homens. O desfecho "DAC obstrutiva" foi identificado em 575 pacientes, determinando prevalência de 45%. Das 12 variáveis testadas, 7 mostraram associação positiva ou negativa com DAC obstrutiva. similaridade com evento isquêmico prévio, melhora com nitrato e irradiação para o membro superior esquerdo; mudança de intensidade com compressão, mudança de intensidade com posição, mudança de intensidade com movimentação do braço e dor pleurítica. Na análise de regressão logística, permaneceram preditores independentes apenas melhora com nitrato (OR 1,81; 95%IC 1,4-2,3), irradiação para o braço esquerdo (OR 1,55; 95%IC 1,2-2,0), mudança de intensidade com compressão (OR 0,60; 95%IC 0,38-0,95) e dor pleurítica (OR 0,40; 95%IC 0,29-0,56). Este modelo preditor teve fraca acurácia diagnóstica com área abaixo da curva ROC de 0,65 (95%IC 0,61-0,68). O melhor ponto de corte deste modelo probabilístico (probabilidade 54%) apresentou sensibilidade 56% e especificidade 67%. Estas propriedades resultam em razão de probabilidade positiva de 1,69 e razão de probabilidade negativa de 0,65. O índice de tipicidade apresentou média de 2,43 2,04 e baixa acurácia (área abaixo da curva ROC = 0,62 (95%IC 0,59 - 0,65), sendo o melhor ponto de corte 2,5 (sensibilidade 71% e especificidade 49%). **Conclusões:** Em pacientes internados em unidade coronariana com dor torácica aguda, embora várias características da dor se associem com DAC obstrutiva, seja isoladamente ou reunidas em modelo preditor, estas não possuem boa acurácia diagnóstica.

824**Título: É POSSÍVEL PREDIÇÃO ACURADA DA GRAVIDADE DA ANATOMIA CORONÁRIA EM PACIENTES INTERNADOS COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS?**

MATEUS DOS SANTOS VIANA¹, Milton Henrique Vitória de Melo¹, Gabriela Oliveira Bagano¹, Thomaz Emanuel Azevedo Silva¹, Vitor Calixto de Almeida Correia¹, Paula Oliveira de Andrade Lopes¹, Leticia Lara Fonseca¹, Yasmin Falcon Lacerda¹, Lara Queiroz Kertzman¹, Alexandre Costa Souza², Marcia Maria Noya-Rabelo², Luis Claudio Lemos Correia¹

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, (2) Hospital São Rafael

Fundamento: Gravidade anatômica é o mais forte fator prognóstico em síndromes coronarianas agudas (SCA). Objetivo: Identificar preditores independentes de gravidade anatômica em portadores de SCA, explorando o potencial preditivo de um modelo multivariado. Métodos: Pacientes internados por SCA de julho de 2007 a novembro de 2017 e submetidos a coronariografia durante o internamento foram incluídos. Gravidade anatômica foi definida por pelo menos 1 dos seguintes critérios: obstrução crítica ($\geq 95\%$) de segmento proximal de qualquer vaso; obstrução $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda; obstrução $\geq 70\%$ em dois vasos proximais, envolvendo a descendente anterior. Como potenciais preditores de gravidade anatômica, foram testadas 36 variáveis, 26 relacionadas com prevalência de aterosclerose e 10 relacionadas com gravidade clínica. Resultados: Foram estudados 732 pacientes, idade 63 ± 14 anos, 61% sexo masculino e 41% a prevalência de anatomia grave. Preditores independentes de gravidade anatômica foram sexo masculino (OR 1,6; IC95% 1,1- 2,2), histórico de doença arterial periférica (OR 2,3; IC95% 1,1-4,6), dislipidemia (OR 1,5; IC95% 1,1-2,1), classificação de Killip $> I$ (OR 2,5; IC95% 1,6-4,0), troponina positiva (OR 2,4; IC95% 1,6-3,6) e alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (OR 2,0; IC95% 1,4-2,7). Na discriminação de anatomia grave, o modelo apresentou estatística-C de 0,70 (IC95% 0,66-0,74). Houve boa correlação entre probabilidade predita de anatomia grave e prevalência observada em cada decil de predição ($r = 0,93$; $P < 0,001$), tendo a reta de regressão um intercepto = 0,007 e inclinação = 1,003. Conclusão: É possível prever com acurácia moderada a presença de anatomia crítica a partir de variáveis que representam fatores de risco para aterosclerose e gravidade clínica da SCA. Este modelo deve ser validado em amostra independente.



ABC Cardiol
Journal of Brazilian Society of Cardiology

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 111, Nº 3, Suplemento 1, Setembro 2018

TEMAS LIVRES APRESENTADOS NO



**73º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA**

14 A 16 DE SETEMBRO DE 2018

BRASÍLIA - DF

037**BAIXA ACURÁCIA DO ESCORE GRACE PARA PREDIÇÃO ANATÔMICA DE PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS SEM SUPRADESNÍVEL DO ST**

GABRIELA OLIVEIRA BAGANO¹, GABRIELA OLIVEIRA BAGANO², YASMIN FALCON DE LACERDA², LETICIA LARA FONSECA², VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA², LUIZA MENDES COSTA LINO², THIAGO MENEZES BARBOSA DE SOUZA², PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS², LARA QUEIROZ KERTZMAN², MATEUS DOS SANTOS VIANA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹

(1) HOSPITAL SÃO RAFAEL, (2) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Fundamento: Em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST (SCA), anatomia coronária é o mais forte preditor de risco, justificando a rotina de coronariografia. Por outro lado, uma ferramenta que identificasse pacientes com baixa probabilidade de anatomia coronária crítica poderia ajudar a melhor selecionar pacientes para a estratégia conservadora. Objetivo: Testar a hipótese de que o Escore GRACE prediz gravidade anatômica, podendo servir para identificar indivíduos que poderiam prescindir de coronariografia invasiva. Métodos: Foram consecutivamente estudados pacientes admitidos na Unidade Coronária por critérios objetivos de SCA e submetidos a angiografia invasiva. "Anatomia crítica" foi definida como acometimento triarterial ou de tronco da coronária esquerda. O Escore GRACE foi testado de forma dicotômica (análise primária) e numérica. Resultados: Foram avaliados 685 pacientes, idade 65 ± 13 anos, 56% homens, Escore GRACE de 116 ± 37 , coronariografia sem lesão obstrutiva em 20%, acometimento uni, bi, triarterial e tronco de coronária esquerda em 25%, 18%, 25% e 12%, respectivamente. A área abaixo da curva ROC do Escore GRACE para detecção de doença coronária obstrutiva foi 0,59 (95% IC = 0,54 - 0,64) e para "anatomia crítica" foi 0,61 (95% IC = 0,57 - 0,66). O ponto de corte abaixo do qual se define o primeiro tercil do GRACE (109) foi utilizado para dicotomizar a amostra em baixo risco (N = 320) e médio-alto risco (N = 365). Este critério apresentou sensibilidade de 62% para detectar "anatomia crítica" (95% IC = 55% - 67%) e especificidade de 52% para pacientes sem "anatomia crítica" (95% IC = 47% - 56%), resultando em razão de probabilidade positiva de 1,3 (95% IC = 1,1 - 1,5) e negativa de 0,74 (95% IC = 0,64 - 0,87). Nesta amostra, o valor preditivo positivo do GRACE ≥ 109 foi 43% (95% IC = 38% - 49%), enquanto o valor preditivo negativo do GRACE < 109 foi apenas 69% (95% IC = 64% - 74%) para "anatomia crítica". Conclusão: O escore GRACE tem baixa acurácia na predição da anatomia coronária, não sendo capaz de discriminar grupo de indivíduos com baixa probabilidade de "anatomia crítica". Este trabalho questiona o uso do GRACE na alocação de pacientes para estratégia invasiva ou conservadora.

110**FORTE ASSOCIAÇÃO INDEPENDENTE ENTRE SANGRAMENTO E ÓBITO HOSPITALAR EM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS: RELAÇÃO CAUSAL OU COEXISTÊNCIA DE DOIS FENÔMENOS?**

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, LARA QUEIROZ KERTZMAN², FERNANDA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², GABRIELA OLIVEIRA BAGANO², PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS², MILTON HENRIQUE VITÓRIA DE MELO², LETICIA LARA FONSECA², ANTÔNIO MAURÍCIO DOS SANTOS CERQUEIRA JUNIOR², MATEUS DOS SANTOS VIANA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹

(1) HOSPITAL SÃO RAFAEL, (2) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Fundamento: Sangramento e morte hospitalar possuem associação independente em registros observacionais de síndromes coronarianas agudas (SCA), interpretando-se a relação como causal. No entanto, associação não garante causalidade, sendo necessários melhor exploração deste fenômeno. Objetivo: Descrever a associação entre sangramento e morte de pacientes com SCA, explorando causalidade por meio da cascata de eventos que separam estes dois fenômenos. Métodos: Incluídos pacientes consecutivamente admitidos por critérios objetivos de SCA. Sangramento maior durante o internamento foi definido de acordo com os tipos 3 e 5 da Classificação Universal de Sangramento. Regressão logística e análise da sequência de eventos foram utilizadas para avaliar a associação entre sangramento e óbito. Resultados: Estudados 1104 pacientes, idade 65 ± 14 anos, 58% do sexo masculino, 23% infarto com supradesnível do ST. A incidência de sangramento maior foi 4,7% (52 casos). Pacientes que sangraram apresentaram 31% de mortalidade (16 óbitos), comparado a 4,7% de morte no grupo sem sangramento (RR = 6,6; 95% CI = 4,0 – 11). Aqueles que sangraram possuíam score GRACE significativamente maior do que aqueles livres de sangramento (157 ± 39 versus 121 ± 38 ; $P < 0,001$). Após ajuste para estes score, sangramento permaneceu fortemente associado a morte (OR = 4,5; 95% IC = 2,1 – 9,7; $P < 0,001$). No entanto, dentre os 16 óbitos que ocorreram após sangramento, em apenas 56% dos pacientes a morte decorreu da hemorragia, enquanto o restante foi consequência da injúria miocárdica do infarto ou evolução natural de morbidades não cardíacas. Conclusão: A associação independente entre sangramento maior e óbito em síndromes coronarianas agudas é apenas em parte mediada por fenômeno de causalidade. Em igual proporção, óbitos coexistem com sangramento sem uma relação causal.

114

RENDIMENTO DA PESQUISA DE DOENÇA CORONARIANA OBSTRUTIVA EM PACIENTES COM DOR TORÁCICA AGUDA, ELETROCARDIOGRAMA NORMAL E TROPONINA NEGATIVA.

LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, PAULA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², FERNANDA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², LARA QUEIROZ KERTZMAN², GABRIELA OLIVEIRA BAGANO², JESSICA GONZALEZ SUERDIECK², NICOLE CRUZ DE SÁ², PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS², LUIZA MENDES COSTA LINO², GUILHERME GARCIA¹, MATEUS DOS SANTOS VIANA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹

(1) HOSPITAL SÃO RAFAEL, (2) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Fundamento: É duvidoso se pacientes com dor torácica aguda e exames normais necessitam realizar pesquisa de doença coronária antes da alta hospitalar. Esta dúvida se baseia em séries observacionais que mostram pequena prevalência de doença coronária (DAC) neste cenário e número ainda menor de procedimentos de revascularização. Objetivo: Descrever o rendimento da pesquisa de DAC em pacientes admitidos com dor torácica aguda, eletrocardiograma e troponina normais. Métodos: O Registro de Dor Torácica inclui consecutivamente pacientes internados na unidade coronária devido a este sintoma. De 804 pacientes incluídos no Registro, foram avaliados no presente estudo 160 indivíduos cujo eletrocardiograma e troponina seriados foram negativos para isquemia miocárdica. O desfecho doença coronária (DAC) obstrutiva foi definido por estenose $\geq 70\%$ na coronariografia invasiva, enquanto a ausência de DAC obstrutiva poderia ser definida pelo exame invasivo ou não invasivo negativo. Foram descritas a "prevalência geral" de DAC em que pacientes não investigados foram considerados livres da doença e a "prevalência válida" que levou em conta apenas os investigados. A investigação foi definida como rentável se resultasse em identificação de lesão obstrutiva que implicasse em procedimento de revascularização. Resultados: Os 160 pacientes estudados apresentaram idade de 57 ± 15 anos, 53% sexo feminino. Destes, 81% foram submetidos a investigação de doença coronariana, sendo os demais liberados após observação sem exames adicionais. Dos pacientes investigados, 23% foram submetidos a avaliação não invasiva inicial (30 cintilografias, 3 ressonâncias, 3 testes ergométricos), tendo o restante realizado coronariografia diretamente. Foram identificados 25 pacientes com DAC obstrutiva, resultando em 16% de prevalência geral (95% IC = 10% - 22%) e 19% de prevalência válida (95% IC = 13% - 27%). Dentre os 25 pacientes com DAC obstrutiva, 15 foram submetidos a angioplastia coronária e 4 a revascularização cirúrgica. Sendo assim, 15% dos pacientes investigados terminaram em revascularização. Conclusão: Independente de eletrocardiograma e troponina normais, o rendimento da investigação sistemática de DAC em pacientes admitidos no cenário de dor torácica aguda é satisfatório.

503**DESCRIÇÃO PROGNÓSTICA E MODELOS PREDITORES DE RISCO EM PACIENTES COM INFARTO DO MIOCÁRDIO E CORONÁRIAS SEM DOENÇA OBSTRUTIVA (MINOCA).**

MATEUS DOS SANTOS VIANA¹, MATEUS DOS SANTOS VIANA², VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA², FERNANDA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², MILTON HENRIQUE VITÓRIA DE MELO², LUIZA MENDES COSTA LINO², LARA QUEIROZ KERTZMAN², GABRIELA OLIVEIRA BAGANO², YASMIN FALCON DE LACERDA², LETICIA LARA FONSECA², THIAGO MENEZES BARBOSA DE SOUZA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹

(1) HOSPITAL SÃO RAFAEL, (2) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Fundamento: MINOCA é um acrônimo utilizado na prática cardiológica para descrever pacientes acometidos por infarto do miocárdio (IAM) e coronárias não obstrutivas. Pouco se sabe a respeito da real prevalência e evolução prognóstica destes pacientes, em especial naqueles vítimas de insulto primário. Além disso, modelos preditores utilizados na prática clínica não são validados nesta população, em especial os escores de risco angiográficos capazes de quantificar a paucidade de doença aterosclerótica presente nesta amostra. Objetivo: Descrever o prognóstico de pacientes com MINOCA, comparativamente ao infarto com obstrução coronária e explorar a acurácia de modelos prognósticos neste cenário. Metodologia: Foram avaliados pacientes com critérios objetivos de IAM submetidos a angiografia coronariana. MINOCA foi definido como IAM na ausência de estenose > 50% de obstrução em qualquer vaso da árvore coronariana. Desfecho primário foi definido pelo combinado de óbito em qualquer momento e internamento por IAM ou angina durante seguimento tardio. Resultados: Foram avaliados 338 indivíduos e destes 50 apresentaram critérios para MINOCA. A incidência de eventos combinados foi 15% no grupo MINOCA, sem diferença com 23% no grupo com obstrução significativa ($P = 0,24$). A incidência isolada de óbito no seguimento foi 4,9% versus 5,7% ($P = 0,84$). O tempo livre de eventos apresentou média de 1260 ± 90 dias no grupo MINOCA e 1195 ± 59 dias no grupo não MINOCA (log-rank; $P = 0,235$). A análise da acurácia dos escores para predição de desfechos no grupo MINOCA evidenciou acurácia do escore clínico GRACE (AUC 0,867; IC 95% 0,736 – 0,998; $P = 0,005$), diferentemente dos escores angiográficos Gensini (AUC 0,573; IC 95% 0,354 – 0,792; $P = 0,58$) e Friesinger (AUC 0,539; IC 95% 0,309 – 0,769; $P = 0,76$). Conclusão: O prognóstico de pacientes com MINOCA não é melhor do que pacientes com infarto tradicional. No cenário MINOCA, escores angiográficos não são bons preditores de risco, enquanto que o Escore clínico GRACE apresenta boa acurácia preditora.

819**ANÁLISE DO SISTEMA DE CAUSALIDADE DOS ÓBITOS HOSPITALARES EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS.**

LARA QUEIROZ KERTZMAN¹, LARA QUEIROZ KERTZMAN², LETICIA LARA FONSECA², FERNANDA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA², YASMIN FALCON LACERDA², THIAGO MENEZES BARBOSA DE SOUZA², PEDRO HENRIQUE CORREIA FILGUEIRAS², GUILHERME GARCIA¹, FELIPE KALIL BEIRÃO ALEXANDRE¹, MATEUS DOS SANTOS VIANA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹

(1) UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, (2) HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Fundamento: Óbito hospitalar em indivíduos com síndromes coronarianas agudas (SCA) é normalmente interpretado como influência direta do processo de instabilidade coronária na funcionalidade do coração. No entanto, a evolução do paciente no hospital faz parte de um sistema complexo, necessitando de uma exploração mais crítica da cascata de causalidade. Objetivos: Descrever os mecanismos de óbito hospitalar em pacientes com SCA. Métodos: Foram incluídos prospectivamente pacientes com critérios objetivos de SCA. Dentre os indivíduos que evoluíram para óbito durante a hospitalização, a sequência cronológica dos eventos que culminaram no desfecho fatal foi descrita e adjudcada, sendo os indivíduos classificados em 3 grupos: óbito cardiovascular (decorrente de complicação direta do evento coronário, tipo falência de bomba ou morte arritmica), óbito iatrogênico (decorrente de conduta médica relacionada ao evento coronário, tal como complicação de cirurgia cardíaca, insuficiência renal pós-contraste, sangramento relacionado a procedimento ou anticoagulação), óbito não cardiovascular (decorrente da história natural de outra morbidade que independe da SCA). Resultados: Foram estudados 794 pacientes, 60% masculinos, idade 64 ± 14 anos, 24% infarto com supradesnível do segmento ST, sendo o restante definidos como SCA sem supradesnível do ST. Durante internamento mediano de 7 dias (intervalo interquartil = 5 – 11 dias), houve 42 óbitos, correspondendo a letalidade geral de 5,3% (9,5% no grupo infarto com supradesnível de ST e 4% em SCA sem supradesnível do ST). Na análise de causalidade, 40% dos óbitos decorreram diretamente de complicação do evento coronário, sendo 29% decorrente de complicação do tratamento instituído (iatrogênico) e 31% da história natural de outras morbidades. Conclusão: Em pacientes com SCA, óbitos hospitalares não decorrem apenas do evento coronário que motiva o internamento. Parte significativa é consequência do tratamento instituído ou de comorbidades que independem da SCA. Este dado traz uma visão crítica quanto ao valor do risco de morte geral no processo de decisão da estratégia a ser instituída.

821**ASSOCIAÇÃO ENTRE RAIVA E AFETOS NEGATIVOS COM ETIOLOGIA CORONARIANA DE DOR TORÁCICA AGUDA.**

LUIZA MENDES COSTA LINO¹, LUIZA MENDES COSTA LINO², LUIZ ALBERTO CRAVO PINTO DE QUEIROZ², LETICIA LARA FONSECA², FERNANDA OLIVEIRA DE ANDRADE LOPES², VITOR CALIXTO DE ALMEIDA CORREIA², THIAGO MENEZES BARBOSA DE SOUZA², YASMIN FALCON DE LACERDA², LARA QUEIROZ KERTZMAN², GABRIELA OLIVEIRA BAGANO², MATEUS DOS SANTOS VIANA², MARCIA MARIA NOYA RABELO¹, LUIS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹

(1) HOSPITAL SÃO RAFAEL, (2) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Fundamento: Existem mecanismos plausíveis para o papel do estresse psicológico como gatilho na instabilização de placa aterosclerótica, justificando possível causalidade entre raiva e afetos negativos com síndromes coronarianas agudas (SCA). Objetivo: Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisõem a instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda. Métodos: Estudo de caso-controle, com amostras selecionadas a partir de pacientes consecutivamente internados por dor torácica aguda durante o período do estudo. Casos foram definidos pela confirmação de doença coronariana obstrutiva ($\geq 70\%$ na coronariografia) e controles foram definidos pela confirmação de causa não coronariana (pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal). No primeiro dia de internamento, os pacientes foram submetidos a entrevista parametrizada por escala de estado raiva e afetos negativos. Resultados: Durante o período do estudo foram selecionados consecutivamente 51 casos e 17 controles, sendo casos com maior idade (62 ± 15 vs. 53 ± 20) e maior prevalência de sexo masculino (65% vs. 44%). No grupo de casos, estado de raiva apresentou escala média de $19 \pm 6,0$, semelhante a $17 \pm 3,5$ no grupo controle ($P = 0,29$). Esta comparação permaneceu não significativa ($P = 0,08$) após ajuste para potenciais variáveis de confusão (tabagismo e diabetes, associados simultaneamente ao grupo caso e à escala de raiva). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos quanto a afetos negativos ($18 \pm 6,6$ vs. $18 \pm 4,6$; $P = 0,97$), resultado que permaneceu não significativo ($P = 0,82$) após ajuste para potenciais variáveis de confusão. Conclusão: O presente estudo não representa evidência de que raiva ou afetos negativos predisõem a síndrome coronariana aguda como causa da dor torácica.



Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 109, Nº 5, Suplemento 1, Novembro 2017

TEMAS LIVRES APRESENTADOS NO



72º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA

**3 DE NOVEMBRO A
5 DE NOVEMBRO DE 2017**

SÃO PAULO - SP

362

AVALIAÇÃO DE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS RELEVANTES EM SUBGRUPOS DE PACIENTES NOS QUAIS EXAMES INAPROPRIADOS PODEM TER UTILIDADE CLÍNICA

JOÃO RICARDO PINTO LOPES¹, JOÃO RICARDO PINTO LOPES¹,
LUÍS CLAUDIO LEMOS CORREIA¹, ANTÔNIO CARLOS CERQUEIRA
OLIVEIRA¹, MATEUS VIANA¹

(1) ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, (2) CARDIOCLIN

INTRODUÇÃO: Alguns estudos têm encontrado uma frequência elevada de ecocardiogramas solicitados em situações inapropriadas. A prevalência de alterações ecocardiográficas consideradas importantes nesses exames varia em alguns estudos e pode refletir características da população estudada. Não são conhecidos preditores de achados relevantes em ecocardiogramas inapropriados. **OBJETIVO:** Pesquisar potenciais subgrupos nos quais ecocardiogramas solicitados em situações inapropriadas podem ter utilidade clínica. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal. Incluídos pacientes >18 anos sem diagnóstico prévio de cardiopatia que realizaram ecocardiograma inapropriado no município de Conceição do Coité-BA. Exame inapropriado foi definido conforme os Critérios de Adequação propostos pelo Colégio Americano de Cardiologia. Considerou-se achados relevantes no ecocardiograma àqueles que evidenciaram alterações compatíveis com doenças cardíacas estruturais de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia em graus moderados a importantes. Foi utilizada regressão binária logística para reconhecer variáveis associadas a achados relevantes em ecocardiogramas inapropriados. **RESULTADOS:** Incluídos 500 pacientes, com média etária de 51 ±17 anos, sendo 48% homens e 42% sintomáticos em relação ao aparelho cardiovascular. A frequência de achados ecocardiográficos relevantes nessa população foi de 3,4%. Após realização de análise por regressão logística, as variáveis independentes associadas a achados relevantes no ecocardiograma inapropriado que apresentaram significância estatística foram idade (OR = 1,07; IC 95% 1,02-1,11; p = 0,002) e diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (OR = 4,9; IC 95% 1,07-22,2; p = 0,041). A prevalência de achados relevantes em pacientes idosos foi 9,8%; em hipertensos foi 6,7%; em pacientes idosos e com hipertensão foi 12,6% e em doentes crônicos 5,9%. A acurácia preditora do modelo foi adequada com área sob a Curva ROC de 0,84 (IC 95% 0,74-0,94; p<0,001) e evidenciou boa calibração pelo Teste de Hosmer e Lemeshow (p=0,1). **CONCLUSÃO:** Nossos resultados sugerem que a identificação de preditores independentes para achados relevantes no ecocardiograma inapropriado pode ter maior utilidade clínica em subgrupos de pacientes. E possivelmente a definição do conceito de uso apropriado do ecocardiograma deve ser mais baseada em probabilidade de achados relevantes do que na lógica do pensamento clínico vigente.

Anexo 6 - Artigo Aceito

24/05/2021 21:27

CIRCULATIONAHA/2021/054697: Electronic Disclosure Form Due

circ@msubmit.net <circ@msubmit.net>

Ter, 13/04/2021 15:17

Para: vianamateus@hotmail.com <vianamateus@hotmail.com>The logo for the journal 'Circulation' is displayed in a large, red, serif font. The word 'Circulation' is underlined with a thick red line. The logo is positioned to the right of the header information.

CIRCULATIONAHA/2021/054697

The Urgent Need to Revisit Myocardial Infarction Definitions for Scientific Purposes

Luis Correia and Mateus Viana

Dear Dr. Viana,

Circulation requires you to complete an Electronic Disclosure form for the above-referenced manuscript. We cannot publish your manuscript until you complete this process.

Please click on the following link to be taken to the Electronic forms screen.

[https://circ-submit.aha-journals.org/cgi-bin/main.plex?
el=A2Hk7Cvmp2A4EtEy3w1A4C7F6C2A9ftdP9ZUs3m6qGb7GrL2oJxAZ](https://circ-submit.aha-journals.org/cgi-bin/main.plex?el=A2Hk7Cvmp2A4EtEy3w1A4C7F6C2A9ftdP9ZUs3m6qGb7GrL2oJxAZ)

Sincerely,

Circulation Editorial Office**PLEASE NOTE: A SEPARATE EMAIL REQUEST WILL BE SENT TO YOU WITH INSTRUCTIONS**

24/05/2021 21:27

FOR COMPLETING THE ONLINE COPYRIGHT FORM.

Anexo 7 – Artigo publicado

Circulation

LETTER TO THE EDITOR

Letter by Correia and Viana Regarding Article, “Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons”

Luis C.L. Correia, MD, PhD; Mateus S. Viana , MD

To the Editor:

We thank the authors of ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches) for their comprehensive analysis on the intriguing outcome of myocardial infarction (MI).¹ The value of a secondary analysis is not to prove the unproven but rather to promote an explanatory understanding of the primary result. In this sense, the data showed nuances that support our criticism regarding the appropriateness of definitions of MI for scientific purposes.

The findings reinforce that MI is a composite outcome, resulting from the combination of opposite direction events. In a trial that compares intervention versus no intervention, a possible beneficial effect found in spontaneous MI tends to be cancelled out by procedural MI. An outcome is a methodologic tool to test a scientific concept. Any treatment has 2 aspects: efficacy and safety. Spontaneous MI is a measure of efficacy in preventing cardiovascular events, whereas procedural MI is a safety measure. To clearly demonstrate these 2 properties, each must be evaluated separately. By knowing both separately, a thoughtful physician will balance benefits and harms by an “economical” decision.

The current publication¹ compares different types of infarction between invasive and conservative arms. As expected, procedural MI was 2.8-fold greater in the invasive arm. Spontaneous MI was 40% lower in the invasive arm, a finding not observed in previous trials.^{2–4} Two explanatory hypotheses emerge: causal and methodologic.

Greater ischemia burden in ISCHEMIA increased the effect size of the intervention in preventing spontaneous MI. However, because type 1 MI is caused by plaque rupture or erosion, not chronic ischemia, this causal mechanism could only explain differences in type 2 myocardial infarction, which only accounted for 21% of nonprocedural MI and was similar between

the 2 groups. Therefore, we must consider the second mechanism: ascertainment bias. Non–ST-segment-elevation MI (STEMI) is a subjective outcome, prone to bias in nonblinded studies. As detection of necrosis becomes highly sensitive, association of positive markers and subtle clinical events becomes more common. Clinical interpretation of such common events by a non-blinded researcher is anchored by the knowledge that a patient is not “protected” by previous revascularization.⁵ This mechanism creates a bias toward more MI in the nonrevascularized arm.

On the contrary, STEMI is an objective outcome, less vulnerable to ascertainment bias. If non-STEMI and STEMI go in different directions, ascertainment bias is to be strongly considered. Although the current article did not provide discrimination between these 2 types of MI, it provided a proxy: complicated MI. According to our expectation, there was only a 5% relative difference of this outcome between the groups, compared with a 47% difference of type 1 MI.

Trials’ definition of MI must be revisited. Procedure and spontaneous MI should be defined as separate outcomes, with different conceptual meanings; efforts should be made to standardize a definition of MI better suited for scientific purposes; and STEMI should be always reported and used in sensitivity analysis to test the veracity of non-STEMI.

ARTICLE INFORMATION

Affiliation

Medical and Public Health School of Bahia, Brazil.

Disclosures

None.

REFERENCES

1. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, Boden WE, Lopes RD, Demkow M, Piero Perna G, et al; ISCHEMIA Research Group. Myocardial infarction in the ISCHEMIA trial: impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. *Circulation*. 2021;143:790–804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, et al; COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revasculariza-
- tion and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:208–212. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.082
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829
4. Clinic M, August P, Queens YH, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796
5. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science*. 1974;185:1124–1131. doi: 10.1126/science.185.4157.1124