

Papel Prognóstico a Muito Longo Prazo do BNP de Admissão na Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST

Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Fernando Bassan^{1,2}, Roberto Bassan³, Roberto Esporcatt^{1,4}, Braulio Santos⁵, Bernardo Tura⁵

Universidade do Estado do Rio de Janeiro¹; Departamento de Coronariopatia – Instituto Nacional de Cardiologia²; Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro³; Hospital Pró-Cardíaco⁴; Departamento de Pesquisa Clínica – Instituto Nacional de Cardiologia⁵, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O BNP foi exaustivamente avaliado para a determinação do prognóstico em curto e médio prazo em pacientes com síndrome coronariana aguda, mas o seu papel para a mortalidade a longo prazo é incerta.

Objetivo: Determinar o papel prognóstico a muito longo prazo do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) para a mortalidade por todas as causas em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST).

Métodos: Coorte de 224 pacientes consecutivos com SCASSST, prospectivamente atendidos no setor de emergência, em que se mediu o BNP na chegada para estabelecer o prognóstico ao longo do seguimento mediano de 9,34 anos para a mortalidade por todas as causas.

Resultados: Diagnosticou-se angina instável em 52,2% e infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST em 47,8%. A mediana do BNP da admissão foi de 81,9 pg/mL (intervalo IQ = 22,2; 225) e a taxa de mortalidade correlacionou-se com quartis crescentes de BNP: 14,3; 16,1; 48,2; e 73,2% ($p < 0,0001$). A curva ROC revelou 100 pg/mL como o melhor ponto de corte de BNP para a predição de mortalidade (área sob a curva = 0,789, 95% CI = 0,723-0,854) sendo um forte preditor de mortalidade tardia: BNP < 100 = 17,3% vs. BNP \geq 100 = 65,0%, RR = 3,76 (IC 95% = 2,49-5,63, $p < 0,001$). Na análise de regressão logística, idade > 72 anos (OR = 3,79, IC 95% = 1,62-8,86, $p = 0,002$), BNP \geq 100 pg/mL (OR = 6,24, IC 95% = 2,95-13,23, $p < 0,001$) e taxa de filtração glomerular estimada (OR = 0,98, IC 95% = 0,97-0,99, $p = 0,049$) foram preditores independentes de mortalidade tardia.

Conclusões: O BNP medido na admissão hospitalar em pacientes com SCASSST é um forte preditor independente de mortalidade por todas as causas de muito longo prazo. Este estudo permite que se levante a hipótese de que o BNP deva ser medido em todos os pacientes com SCASSST no evento-índice para a estratificação de risco a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):218-225)

Palavras-chave: Peptídeo Natriurético Tipo B / mortalidade; Prognóstico; Síndrome Coronariana Aguda; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: BNP has been extensively evaluated to determine short- and intermediate-term prognosis in patients with acute coronary syndrome, but its role in long-term mortality is not known.

Objective: To determine the very long-term prognostic role of B-type natriuretic peptide (BNP) for all-cause mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS).

Methods: A cohort of 224 consecutive patients with NSTEMACS, prospectively seen in the Emergency Department, had BNP measured on arrival to establish prognosis, and underwent a median 9.34-year follow-up for all-cause mortality.

Results: Unstable angina was diagnosed in 52.2%, and non-ST segment elevation myocardial infarction, in 47.8%. Median admission BNP was 81.9 pg/mL (IQ range = 22.2; 225) and mortality rate was correlated with increasing BNP quartiles: 14.3; 16.1; 48.2; and 73.2% ($p < 0.0001$). ROC curve disclosed 100 pg/mL as the best BNP cut-off value for mortality prediction (area under the curve = 0.789, 95% CI = 0.723-0.854), being a strong predictor of late mortality: BNP < 100 = 17.3% vs. BNP \geq 100 = 65.0%, RR = 3.76 (95% CI = 2.49-5.63, $p < 0.001$). On logistic regression analysis, age > 72 years (OR = 3.79, 95% CI = 1.62-8.86, $p = 0.002$), BNP \geq 100 pg/mL (OR = 6.24, 95% CI = 2.95-13.23, $p < 0.001$) and estimated glomerular filtration rate (OR = 0.98, 95% CI = 0.97-0.99, $p = 0.049$) were independent late-mortality predictors.

Conclusions: BNP measured at hospital admission in patients with NSTEMACS is a strong, independent predictor of very long-term all-cause mortality. This study allows raising the hypothesis that BNP should be measured in all patients with NSTEMACS at the index event for long-term risk stratification. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(3):218-225)

Keywords: Natriuretic Peptide, B-Type / mortality; Prognosis; Acute Coronary Syndrome; Myocardial Ischemia.

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

Correspondência: Fernando Bassan •

Instituto Nacional de Cardiologia – Rua das Laranjeiras, 374. Rio de Janeiro – RJ. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: fbassan@globo.com

Artigo recebido em 08/06/15; revisado em 13/10/15; aceito em 14/10/15.

DOI: 10.5935/abc.20160021

Introdução

A despeito de todo o conhecimento acumulado nas últimas décadas sobre a identificação de variáveis clínicas e laboratoriais para a determinação de prognóstico a curto e médio prazo em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA),¹⁻⁵ sua capacidade de predição a longo prazo permanece desconhecida. O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é um desses marcadores e mostrou muito bom desempenho na extensa avaliação para aquele propósito,⁶⁻¹⁰ embora nenhum estudo tenha investigado seu valor para a correta identificação daqueles indivíduos com alto risco de morte em muito longo prazo.

Este estudo coletou prospectiva e sistematicamente dados clínicos e laboratoriais em uma coorte de pacientes examinados na Unidade de Dor Torácica de um setor de emergência, tendo-se utilizado um protocolo abrangente de diagnóstico e estratificação de risco.¹¹ Vários marcadores clínicos e laboratoriais foram avaliados quando da admissão para o diagnóstico de SCA. Os pacientes foram então tratados adequadamente e seguidos para a determinação de sua história natural a longo prazo. Este estudo teve por objetivo determinar o papel prognóstico do nível de BNP à admissão para a mortalidade em 10 anos por todas as causas desses indivíduos com diagnóstico final de SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST).

Métodos

População do estudo e coleta de dados

Este estudo avaliou prospectivamente 723 pacientes consecutivos atendidos no setor de emergência do Hospital Pró-Cardíaco, uma instituição privada, terciária, com foco em cardiologia, no Rio de Janeiro, Brasil, entre 1 de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2003. Queixavam-se de desconforto ou dor torácica nas 12 horas anteriores, devida a provável isquemia cardíaca aguda, e, ao eletrocardiograma (ECG) de admissão, não apresentavam elevação do segmento ST. Esses pacientes foram tratados rotineiramente na Unidade de Dor Torácica com um protocolo sistemático de diagnóstico que recomendava o seguinte: 1) marcadores cardíacos: níveis admissionais e seriados (a cada 3 horas) de creatina quinase-MB massa (CKMB) e/ou troponina I; 2) ECG admissional e seriado; 3) ecocardiograma (em muitos pacientes); 4) caso não se detectem necrose miocárdica nem isquemia de repouso, realizar teste de esforço (ECG na esteira ou cintilografia miocárdica). Realizaram-se angiografia coronariana e revascularização a critério do médico assistente. Calculou-se o escore de risco TIMI para todos aqueles que atendessem aos critérios de diagnóstico de SCA. Com base nisso, 237 pacientes receberam o diagnóstico final de SCASSST, constituindo a população inicial do estudo. Desses, 13 foram perdidos nos 10 anos de seguimento. Os outros 224 pacientes representaram a amostra final do estudo.

Os pacientes com suspeita (de intermediária a alta probabilidade pré-teste) ou diagnóstico claro na admissão de distúrbio com ameaça de morte outro que não SCA, como dissecação aórtica e embolia pulmonar, foram imediatamente submetidos a exames de imagem adequados e, caso confirmado, foram desviados da via diagnóstica acima mencionada. Tais pacientes foram excluídos deste estudo.

Para este estudo prospectivo, a medida do BNP plasmático foi incorporada ao protocolo de diagnóstico e realizada na admissão com o propósito de correlacionar o BNP com o diagnóstico final de alta e prognóstico de seguimento. Os resultados de BNP foram disponibilizados para os médicos assistentes. Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki, tendo seu protocolo sido aprovado pelo comitê de ética do hospital. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Análise bioquímica

O BNP plasmático foi imediatamente analisado na mesma amostra de sangue anticoagulado com EDTA colhido na admissão para troponina I, usando o ensaio quantitativo de imunofluorescência (Biosite, Califórnia, EUA). A sensibilidade analítica do teste é inferior a 5 pg/mL, sendo o limite superior de normalidade considerado 100 pg/mL. Mediu-se a troponina I plasmática através de imunofluorescência (Dade-Behring, Marburg, Alemanha). A sensibilidade analítica do teste é 0,1 ng/mL, sendo qualquer valor acima desse considerado diagnóstico de infarto do miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST (IMSSST) neste estudo.^{12,13} O coeficiente de variação do percentil 99 do valor diagnóstico do teste (0,1 ng/mL) é 10%.

Dados clínicos e diagnóstico na alta hospitalar

Todos os dados demográficos e clínicos foram obtidos prospectivamente na admissão hospitalar e durante permanência no setor de emergência e hospital até o estabelecimento do diagnóstico final. Diagnosticou-se IMSSST quando o nível de troponina I excedeu 0,1 ng/mL em alguma amostra nas primeiras 9 horas após a admissão, seguido de uma elevação e/ou queda, com ou sem alteração ST-T no ECG, na ausência de qualquer outra causa demonstrável para dor torácica. Diagnosticou-se angina instável quando, na ausência do padrão de troponina I já mencionado, dor torácica sugestiva associou-se a depressão transitória do segmento ST ($\geq 0,1$ mV) ou a inversão da onda T no ECG, ou a teste de esforço isquêmico antes da alta ou a significativa doença arterial coronariana na angiografia. Diagnosticou-se ausência de SCA quando o protocolo diagnóstico completo realizado na Unidade de Dor Torácica não demonstrou necrose nem isquemia miocárdica. Os pacientes que apresentaram elevação nos níveis de troponina I após angioplastia coronariana percutânea não foram considerados como tendo infarto do miocárdio. Calculou-se o escore de risco TIMI na admissão hospitalar, com a seguinte classificação: risco baixo, 0-2 pontos; intermediário, 3-4 pontos; e alto, 5-7 pontos.

Desfechos clínicos

Após a alta hospitalar, o *status* clínico dos pacientes foi prospectivamente determinado através de ligações telefônicas com 1 mês, 1 ano e 10 anos. Quando algum evento clínico foi relatado pelo paciente ou parente próximo, o prontuário médico foi revisto ou o médico particular contatado para estabelecer o tipo de evento ou morte. O desfecho primário do estudo foi morte por todas as causas. Após 10 anos, 13 pacientes (5,5%) foram perdidos no seguimento.

Análise estatística

Todas as análises de dados foram realizadas com o programa Stata 12.1 (StataCorp 2011). As concentrações plasmáticas de BNP foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IQ). Para todas as medidas da amostra, calculou-se o intervalo de confiança (IC) a 95% de acordo com o método de estimativa da probabilidade máxima. Para todas as análises estatísticas, um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Diferenças nas proporções foram avaliadas usando-se o método do qui-quadrado. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar níveis de BNP entre dois grupos independentes (com ou sem morte por todas as causas em 10 anos).

Calculou-se a análise bivariada entre os quartis dos níveis de BNP e as variáveis clínicas e mortalidade, usando-se o teste do qui-quadrado para tendência ou o teste exato de Fisher.

Curvas *receiver operating characteristic* (ROC) foram geradas e a área sob a curva (e seu IC 95%) calculada para determinar o melhor nível discriminante de BNP obtido na admissão para predição de mortalidade por todas as causas.

Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e IC 95% foram calculados da maneira usual. Os valores de *hazard ratio* foram corrigidos quando necessário para evitar viés de cálculo.

A sobrevida acumulada de 10 anos foi determinada pelo método de Kaplan-Meier. A diferença na sobrevida de acordo com o nível de BNP foi avaliada usando-se teste de *log-rank* e modelo de riscos proporcionais de Cox.

Análises de regressão logística foram usadas para estabelecer a relação preditiva entre níveis de BNP contínuos ou dicotomizados e mortalidade ajustada para os efeitos de variáveis clínicas e laboratoriais. Inicialmente, todas as variáveis significativas identificadas na análise univariada foram incluídas nos modelos. As variáveis foram selecionadas usando-se o método *forward stepwise* guiado pelo teste de verossimilhança, calculando-se a respectiva estatística C. Realizou-se modelamento, recusando-se a entrada de variáveis com $p > 0,10$.

Estimou-se o valor discriminativo aumentado após adição do BNP para se estabelecerem os fatores prognósticos de mortalidade em 10 anos usando-se a técnica de melhoria da discriminação integrada (IDI).¹⁴ A IDI foi calculada analisando-se as diferenças na probabilidade estimada de mortalidade individual após a adição do BNP ao modelo contendo os fatores prognósticos estabelecidos e mencionados, e representa a melhoria média na probabilidade prevista. Os resultados foram avaliados pelas diferenças absolutas e relativas nos valores de discriminação entre os modelos.

Resultados

Características dos pacientes

Desta coorte de 224 pacientes consecutivos com SCASSST, 107 (47,8%) tiveram um diagnóstico final de infarto do miocárdio e 117 (52,2%), de angina instável. A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas. O escore de risco TIMI pôde ser calculado em 202 daqueles

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais basais de 224 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Características clínicas	n = 224
Idade (anos) (intervalo IQ)	71,5 (60,5; 79)
Sexo masculino	141(62,9%)
Diabetes mellitus	53 (23,7%)
Tabagismo	36 (16,1%)
IM prévio	69 (30,8%)
Uso prévio de aspirina	87 (38,8%)
ECG Normal (admissão)	157 (70,1%)
Depressão do segmento ST (admissão)	28 (12,5%)
Insuficiência ventricular esquerda (admissão)	26 (11,7%)
Escore de risco TIMI baixo (TIMI 0-2)	76 (37,6%)
Escore de risco TIMI intermediário (TIMI 3-4)	102 (50,5%)
Escore de risco TIMI alto (TIMI 5-7)	24 (11,9%)
TFGe (mL/min) (intervalo IQ)	69,3 (46,7; 92,3)
BNP (pg/mL) (admissão) (intervalo IQ)	81,9 (22,2; 225)
Diagnóstico final	
Angina instável	117 (52,2%)
IMSSST	107 (47,8%)

IM: infarto do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IQ: interquartil; IMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; ECG: Eletrocardiograma.

224 pacientes, a maioria dos quais foi classificada como de risco baixo ou intermediário.

A Tabela 2 demonstra a relação entre quartis de BNP e achados clínicos e laboratoriais nos 224 pacientes com SCASSST. É importante notar que a maioria dessas variáveis apresentou uma significativa relação univariada direta com os níveis de BNP na admissão.

Durante o seguimento de 10 anos, 85 pacientes (37,9%) morreram. A taxa de mortalidade aumentou progressivamente de acordo com os quartis de BNP (Tabela 2). Os pacientes que morreram quando comparados aos que sobreviveram eram mais idosos na ocasião do evento-índice SCA (79 vs 66 anos, $p < 0,001$), apresentavam pior taxa de filtração glomerular estimada média (49,1 vs 80,5 mL/min, $p < 0,001$), apresentavam-se mais frequentemente com insuficiência cardíaca na admissão (21,2 vs 5,8%, $p = 0,001$), apresentavam mais frequentemente infarto do miocárdio na admissão (61,2 vs 39,6%, $p = 0,002$) e tinham níveis mais elevados de BNP na admissão (220 vs 44,7 pg/mL, $p < 0,001$).

Acurácia prognóstica dos níveis de BNP medidos na admissão

A análise da curva ROC revelou 100 pg/mL como sendo o ponto de corte de BNP de melhor prognóstico para mortalidade por todas as causas em 10 anos (área sob a curva = 0,789, IC 95% = 0,723 – 0,854). Pacientes com

Tabela 2 – Relação das características clínicas e laboratoriais, diagnóstico final e taxa de mortalidade por todas as causas com os quartis de BNP (pg/mL)

	1º quartil (BNP < 22,2) n = 56	2º quartil (BNP 22,2-81,9) n = 56	3º quartil (BNP 82,0-225) n = 56	4º quartil (BNP > 225) n = 56	valor de p
Idade (anos) (intervalo IQ)	60,5 (51,5; 71,5)	68,5 (58,5; 75)	73,0 (68; 81)	80,0 (73; 84)	p < 0,0001
IM prévio (%)	10 (17,9)	15 (26,8)	21 (37,5)	23 (41,1)	p = 0,0037
Uso prévio de aspirina (%)	16 (28,6)	23 (41,1)	29 (51,8)	19 (33,9)	p = 0,3594
Insuficiência ventricular esquerda (admissão) (%)	4 (7,3)	2 (3,6)	4 (7,1)	16 (28,6)	p = 0,0004
Depressão do segmento ST (admissão) (%)	7,1 (4)	10,7 (6)	16,1 (9)	16,1 (9)	p = 0,1050
Escore de risco TIMI (admissão)					
Risco baixo (TIMI 0-2) (%)	31 (58,5)	19 (38,8)	11 (22,9)	15 (28,8)	
Risco intermediário (TIMI 3-4) (%)	20 (37,7)	25 (51,0)	28 (58,3)	29 (55,8)	p = 0,0002
Risco alto (TIMI 5-7) (%)	2 (3,8)	5 (10,2)	9 (18,8)	8 (15,4)	
Disfunção ventricular esquerda no ECO (%)	9 (16,4)	16 (30,2)	21 (38,2)	36 (64,3)	p < 0,0001
Diagnóstico final					
Angina instável (%)	60,7	64,3	55,4	28,6	p = 0,0004
IMSSST, %	39,3	35,7	44,6	71,4	p = 0,0004
Morte por todas as causas (%)	8 (14,3)	9 (16,1)	27 (48,2)	41 (73,2)	p < 0,0001

IQ: interquartil; IM: infarto do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; ECO: ecocardiograma; IMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST.

BNP \geq 100 pg/mL apresentaram taxa de mortalidade de 65% versus 17,3% para aqueles com BNP < 100 pg/mL (risco relativo = 3,76, p < 0,001). Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para mortalidade foram 74,1%, 75,5%, 64,9% e 82,7%, respectivamente.

A mediana da sobrevivência em 10 anos, determinada pelo método de Kaplan-Meier, foi de 5,80 anos (intervalo IQ = 2,55-9,44) para pacientes com BNP na admissão \geq 100 pg/mL versus 9,63 anos (intervalo IQ = 9,04-10,13) para aqueles com BNP < 100 pg/mL (p < 0,0001).

Na análise multivariada *stepwise* de regressão logística ajustada para todas as variáveis demográficas e clínicas conhecidas como preditoras de morte cardíaca ou relacionadas com um nível de BNP elevado (incluindo todas as variáveis da Tabelas 1 e 2), um nível de BNP de 100 pg/mL obtido na admissão ao setor de emergência foi um preditor independente de morte em 10 anos (Tabela 3).

Por fim, ao usar a técnica de IDI, a adição de informação sobre o BNP às variáveis tradicionais de risco melhorou a predição e produziu um aumento no índice de discriminação absoluta de 3,06% para mortalidade em 10 anos (Tabela 4). A melhoria na discriminação relativa foi 10% maior para mortalidade em 10 anos com o conhecimento e uso de informação sobre BNP do que sem ele.

Escore de risco TIMI e níveis de BNP

Conhecer o nível de BNP melhorou mais a estratificação de risco para mortalidade em 10 anos em todos os três níveis do escore de risco TIMI (Figura 1). As curvas de sobrevivência em 10 anos de Kaplan-Meier dos dois níveis do valor de

BNP e três níveis do escore de risco TIMI são mostradas nas Figuras 2 e 3 e claramente revelam o desempenho prognóstico discriminativo muito melhor do BNP.

Discussão

Vários biomarcadores cardíacos foram propostos e usados nas últimas décadas para a estratificação prognóstica de pacientes com SCA, os mais comuns sendo os marcadores de necrose, especialmente as troponinas.^{4,5,15,16}

Desde o ano 2000, a avaliação de risco imediato e de curto prazo de desfechos cardiovasculares em pacientes com SCA vem sendo feita com os escores de risco TIMI¹ e GRACE¹⁷, cujo cálculo à beira do leito é relativamente fácil. É importante lembrar que o escore de risco TIMI foi originalmente testado para seguimento de 14 dias; entretanto, vários autores extrapolaram seu uso para períodos mais longos.¹⁸⁻²⁰ Infelizmente esses agregados de fatores de risco não apresentam boa acurácia para o seguimento de 1 ano, como avaliado pela estatística C de 0,58¹⁸ a 0,69¹⁹ para o TIMI e de 0,71¹⁸ a 0,79¹⁹ para o GRACE. Isso incentivou a busca por novos e mais precisos marcadores de predição de mortalidade.^{10,21-25}

A princípio, descobriu-se que o BNP era um marcador bioquímico muito precoce e preciso de disfunção contrátil cardíaca aguda,²⁶⁻²⁸ tendo sido exaustivamente estudado em pacientes com isquemia miocárdica e infarto.²⁹⁻³¹ Sua concentração sanguínea aumenta de maneira imediata e rápida após o início da hipóxia cardíaca, correlacionando-se de forma direta com a extensão da isquemia miocárdica.^{11,32,33} Mais recentemente, descobriu-se ser o BNP um excelente

Tabela 3 – Preditores independentes de morte por todas as causas em 10 anos por análise multivariada com regressão logística em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Preditores independentes de mortalidade		
Variáveis	OR (IC 95%)	valor de p
Idade > 72 anos	3,79 (1,62-8,86)	p = 0,002
BNP ≥ 100 pg/mL	6,24 (2,95-13,23)	p < 0,001
TFGe (para cada incremento ml/min)	0,98 (0,97-0,99)	p = 0,049

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

Tabela 4 – Comparação do risco médio e melhoria da discriminação usando o modelo tradicional de risco e o modelo com adição do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) para mortalidade em 10 anos entre pacientes que morreram (casos) e que sobreviveram (controles)

Mortalidade em 10 anos		Risco médio	Melhoria da discriminação
Modelo tradicional de risco (sem BNP)	Casos	24,931	34,557
	Controles	59,488	
Modelo de risco com BNP	Casos	23,766	37,615
	Controles	61,381	

Melhoria da discriminação integrada: $37,615 - 34,557 = 3,058$ ($p = 0,0224$)

Melhoria da discriminação relativa: $37,615/34,557 = 1,088$

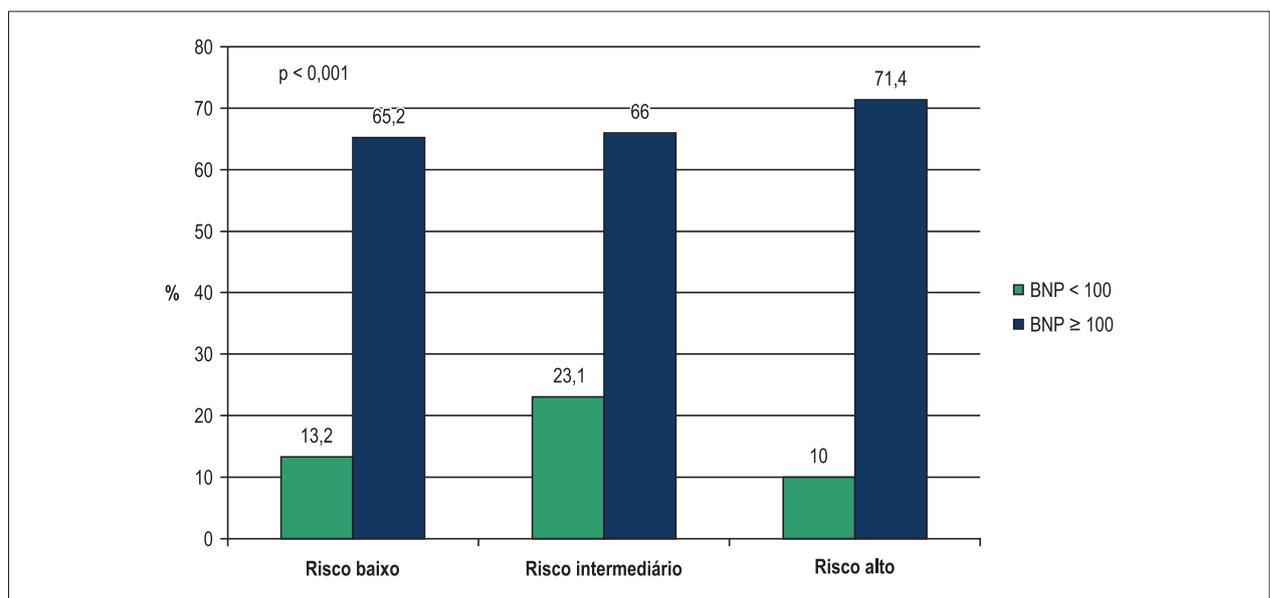


Figura 1 – Taxas de mortalidade por todas as causas em 10 anos de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST de acordo com o escore de risco TIMI (baixo = 0-2 pontos, intermediário = 3-4 pontos, alto = 5-7 pontos), estratificados conforme o valor de corte ótimo por estatística C do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) em pg/mL.

marcador prognóstico de desfecho cardíaco em pacientes com SCA.^{6,8,9,34-38} No entanto, na maioria desses estudos, o seguimento foi de 1 ano, e, em poucos deles, de até 4 anos.^{36,39-40}

O presente estudo é o primeiro a demonstrar que o BNP medido na chegada ao setor de emergência é um marcador forte e independente de morte por todas as causas em pacientes com SCASSST até 10 anos após o evento índice,

mesmo quando comparado ao escore de risco TIMI. A população deste estudo vem de uma série consecutiva de portadores de dor torácica aguda atendidos no setor de emergência, para os quais utilizou-se um protocolo diagnóstico sistemático, cuidadoso e abrangente de isquemia cardíaca, incluindo a medida seriada de marcadores de necrose miocárdica e ECG, além de uma

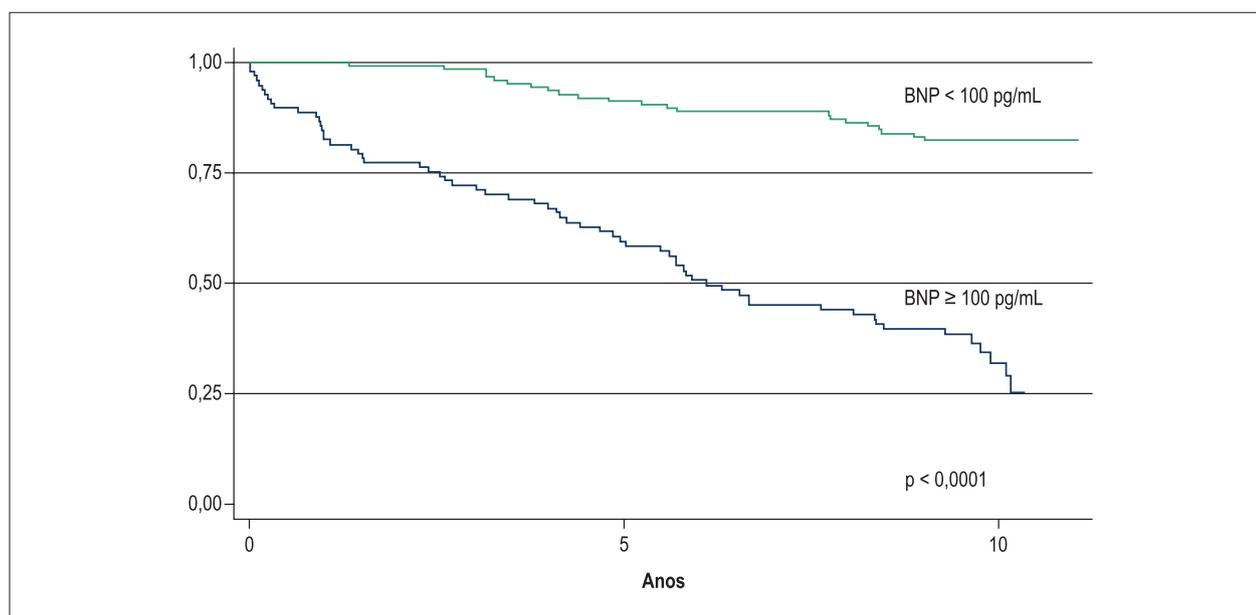


Figura 2 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de 224 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST conforme o nível do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) à admissão.

única amostra de BNP obtida na admissão. A conduta foi deixada a critério dos médicos assistentes privados, mas a maioria dos pacientes com SCA foi submetida a angiografia coronariana e revascularização, se necessária.

Descobriu-se que o BNP permanece um forte marcador independente de morte por todas as causas em longo prazo na amostra deste estudo sobre SCASSST. O BNP também apresentou poder discriminatório, fornecendo significativa informação prognóstica além das tradicionais variáveis de risco para mortalidade em 10 anos, como visto na estatística C. Isso foi confirmado pelo uso da ferramenta de IDI, que avalia a diferença absoluta entre as taxas de desfecho previsto e observado, representando assim a eficiência do modelo preditivo e permitindo a comparação de dois modelos. Para a mortalidade em 10 anos, a IDI melhorou significativamente a discriminação do desfecho quando o BNP foi usado no modelo em comparação a quando não foi (Tabela 4), permitindo que mais um paciente obtivesse uma correta classificação de desfecho em um grupo de 33 indivíduos.

O BNP adicionou significativa informação prognóstica ao escore de risco TIMI desses pacientes, identificando subgrupos de risco mais baixo e mais alto (Figura 1). Achados semelhantes foram previamente demonstrados em estudo com seguimento de 6 meses por Bazzino et al.⁶ Ao contrário do BNP, o escore de risco TIMI por si só não pôde estratificar com precisão pacientes para mortalidade a longo prazo no nosso estudo (Figura 3).

O motivo pelo qual o BNP medido em um episódio-índice de SCA permanece como um fator de risco para mortalidade por todas as causas em até 10 anos é assunto de discussão. Como os níveis sanguíneos de BNP não são particularmente preditivos de infarto do miocárdio

recorrente fatal e não fatal,^{6,41} parece improvável que a mortalidade tardia possa ser explicada por um novo episódio de SCA. Pode-se especular que sua elevação represente a soma de dois marcadores prognósticos bem conhecidos de doença arterial coronariana, isso é, presença e extensão de isquemia e disfunção ventricular esquerda.^{7,42,43} Os achados deste estudo podem ajudar na decisão da estratégia de tratamento, pois alguns autores sugeriram que intervenções de tratamento guiadas pelo BNP podem melhorar a mortalidade após SCA.^{44,45}

Limitações do estudo

A amostra do presente estudo é relativamente pequena em comparação às de outros estudos multicêntricos, além de originar-se em uma única instituição privada com foco em cardiologia. Este estudo não avalia o possível valor de medidas seriadas de BNP. O teste de troponina usado nestes pacientes é de uma geração mais antiga (não 'ultra sensível'), ainda que usado em muitas instituições pelo mundo afora. É importante lembrar que os critérios bioquímicos de diagnóstico de infarto do miocárdio mudaram pelo menos duas vezes na última década.^{46,47}

Conclusões

A medida do BNP na admissão hospitalar em pacientes com SCASSST permanece um forte preditor independente de mortalidade por todas as causas em muito longo prazo, corroborando sua excelente capacidade para estratificação de risco relatada em estudos com seguimento curto e médio. Este estudo permite que se levante a hipótese de que o BNP deva ser medido em todos os pacientes com SCASSST no evento-índice para estratificação de risco a longo prazo.

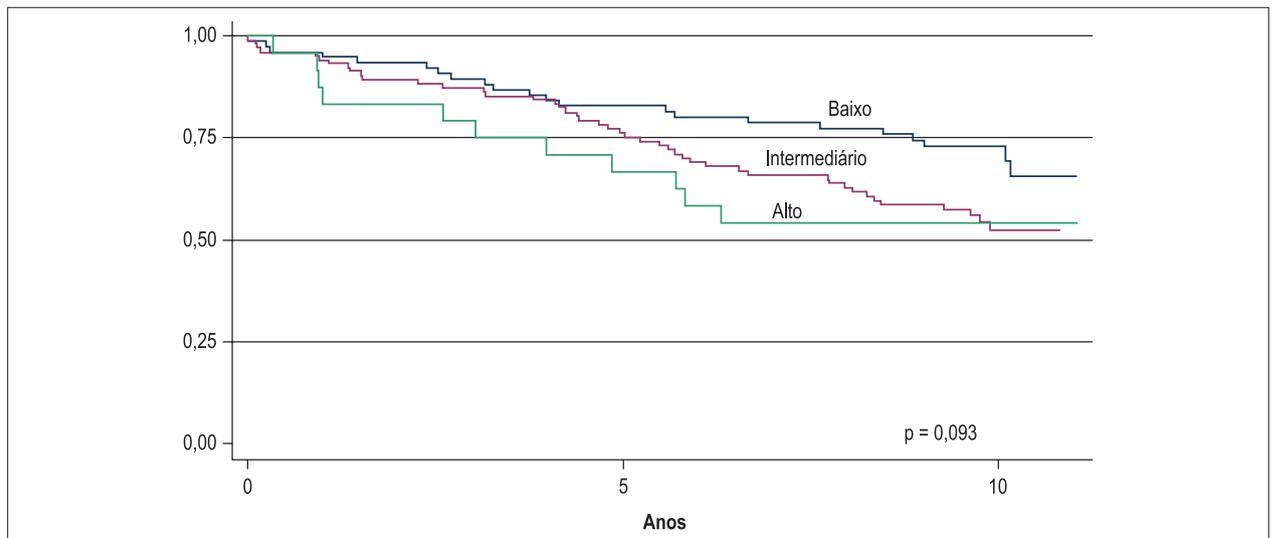


Figura 3 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de 202 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST conforme o escore de risco TIMI (baixo = 0-2 pontos, intermediário = 3-4 pontos, alto = 5-7 pontos).

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Brasil, onde todos os dados foram coletados. Este artigo é parte da dissertação de Mestrado em Ciências, Cadeira de Cardiologia, de Fernando Bassan, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bassan F, Bassan R, Esporcatte R; Obtenção de dados: Bassan F, Bassan R; Análise

e interpretação dos dados e Análise estatística: Bassan F, Bassan R, Esporcatte R, Santos B, Tura B.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento; externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Fernando Bassan pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

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;284(7):835-42.
2. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, 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.
3. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.
4. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998;98(18):1853-9.
5. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1342-9.
6. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25(10):859-66.
7. Estrada JL, Rubinstein FF, Bahit MC, Rolandi FF, de Arenaza DD, Gabay JM, et al; PACS Investigators. NT-probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;151(5):1093.
8. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105(15):1760-3.
9. Kwan G, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1186-92.
10. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrose biomarkers. *Am Heart J*. 2010;160(1):88-94.

11. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST segment elevation. *Eur Heart J*. 2005;26(3):234-40.
12. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, National Academy of Clinical Biochemistry, IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e352-5.
13. Jaffe A. Caveat emptor. *Am J Med*. 2003;115(3):241-4.
14. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):795-802.
15. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1333-41.
16. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):478-85.
17. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronarian Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190-9.
18. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
19. 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.
20. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002;106(18):2309-14.
21. Lindahl B. Acute coronary syndrome – the present and future role of biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1699-706.
22. He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*. 2010;96(5):339-46.
23. Ferraro S, Marano G, Biganzoli EM, Boracchi P, Bongo AS. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1397-404.
24. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2013;59(10):1497-505.
25. O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, Murphy SA, Jarolim P, Sabatine MS, et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1644-53. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2642.
26. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ*. 2006;175(6):611-7.
27. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
28. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
29. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology*. 1994;85(5):334-40.
30. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;135(1):21-8.
31. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-21.
32. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)*. 1995;88(5):551-6.
33. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol*. 2000;23(10):776-80.
34. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108(3):275-81.
35. Bassan R, Tura BR, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the emergency department. *Coron Artery Dis*. 2009;20(2):143-9.
36. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8.
37. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008;94(1):40-3.
38. García-Alvarez A, Regueiro A, Hernández J, Kasa G, Sitges M, Bosch X, et al. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(2):132-40.
39. Scotti AV, Tura BR, Rocha RG, Albuquerque DC. Prognostic value of b-type natriuretic peptide in the mortality of patients with acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):605-12.
40. Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):731-9.
41. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable Angina/Non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1264-72. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1852.
42. Kaul S, Senior R, Firsck C, Wang XQ, Lindner J, Villanueva FS, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J* 2004;148(1):129-36.
43. Rinkevich D, Kaul S, Wang XQ, Tong KL, Belcik T, Kalvaitis S, et al. Regional left ventricular perfusion and function in patients presenting to the emergency department with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26(16):1606-11.
44. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1909-16.
45. James SK, Lindbäck J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1146-54.
46. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
47. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman R, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal definition of myocardial infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.