

ARTIGO ORIGINAL**Valores de troponina cardíaca I e proteína c-reativa em relação ao prognóstico dos pacientes com síndrome coronariana aguda em um hospital de alta complexidade do sul de Minas Gerais**

Values of cardiac troponin I and c-reactive protein in relation to the prognosis of patients with acute coronary syndrome in a high complexity hospital in the south Minas Gerais.

Brenda Lopes ¹, Isabela de Almeida Stella ¹, Reginaldo Cipullo ²

¹ Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Brenda Lopes

brendamalerba@hotmail.com

Valores de troponina cardíaca I e proteína c-reativa em relação ao prognóstico dos pacientes com síndrome coronariana aguda em um hospital de alta complexidade do sul de Minas Gerais.

Resumo

Introdução: são incertos os fatores que determinam o prognóstico da síndrome coronariana aguda (SCA), dessa forma, há uma busca por um marcador que garanta maior especificidade em prever possíveis desfechos adversos. A troponina cardíaca I (cTnI) e a Proteína C reativa (PCR) podem ser esses almejados preditores. **Objetivo:** analisar o valor prognóstico da cTnI e da PCR nos pacientes internados com SCA. **Métodos:** estudo documental a partir da análise de prontuários de 170 pacientes internados no período de 1 de janeiro de 2018 a 1 de janeiro de 2019 com o diagnóstico de SCA no Hospital de Clínicas de Itajubá e que possuíam dosagem de cTnI e PCR, sendo estes valores, então, correlacionados com o desfecho do paciente (mortalidade, tempo de internação, tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico e tratamento proposto – clínico, ATC e RM). **Resultados:** Níveis elevados de cTnI e PCR estão relacionados a apresentação mais grave da SCA, que é o IAMCSST. Em relação a mortalidade, apenas a PCR se mostrou eficaz em prever esse desfecho. A cTnI, ao contrário do esperado, não apresentou importância prognóstica no quesito mortalidade, porém foi capaz de identificar pacientes submetidos a tratamentos mais invasivos, como a ATC. **Conclusão:** é possível afirmar que tanto a PCR quanto a cTnI possam ser usados como preditores de risco na admissão de pacientes com SCA. Ainda que com finalidades distintas, ambos os marcadores podem colaborar com a prática clínica na orientação do tratamento médico e melhor vigilância desses pacientes.

Palavras-chaves: síndrome coronariana aguda; troponina I; proteína c-reativa; prognóstico.

Values of cardiac troponin I and c-reactive protein in relation to the prognosis of patients with acute coronary syndrome in a high complexity hospital in the south Minas Gerais

Abstract

Introduction: The factors that determine the prognosis of acute coronary syndrome (ACS) are uncertain. Therefore, there is a search for a marker that guarantees greater specificity in predicting possible adverse outcomes. Cardiac troponin I (cTnI) and C-reactive protein (CRP) may be the desired predictors. **Aims:** to analyze the prognostic value of cTnI and CRP in patients hospitalized with ACS. **Methods:** a documentary study based on the medical records of 170 hospitalized patients from January 1, 2018 to January 1, 2019, with the diagnosis of ACS at the Hospital de Clínicas de Itajubá, who had cTnI and CRP levels, the values, were then correlated with the patient's outcome (mortality, hospitalization time, time elapsed between onset of pain and medical care, and proposed treatment - clinical, CTA and MR). **Results:** High levels of cTnI and CRP are related to the more severe presentation of ACS, which is the IAMCSST. Regarding mortality, only PCR was effective in predicting this outcome. The cTnI, contrary to what was expected, did not present prognostic importance in the mortality, but it was able to identify patients that needed more invasive treatments, such as CTA. **Conclusion:** It is possible to state that both CRP and cTnI can be used as predictors of risk in patients with ACS. Although for different purposes, both markers can collaborate with the clinical practice in the orientation of the medical treatment and better vigilance of these patients.

Keywords: acute coronary syndrome; troponin I; c-reactive protein; prognosis.

Introdução

De acordo com World Health Organization, a doença cardíaca isquêmica é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo¹ e seu crescimento acelerado em países em desenvolvimento representa uma das questões de saúde pública mais relevantes da atualidade². A doença cardíaca isquêmica aguda é caracterizada como Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e compreende diversas apresentações clínicas decorrentes de isquemia miocárdica, abrangendo a angina instável (AI), o

infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST) e o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCSST)^{3,4}.

Em virtude dessa ampla variedade de apresentações clínicas, a Síndrome Coronariana Aguda é um grande desafio diagnóstico. Além do mais, existe um imenso paradigma com relação ao prognóstico. Há uma permanente incerteza sobre o desfecho de pacientes diagnosticados com SCA, no que diz respeito à mortalidade, tempo de internação e agressividade do tratamento proposto.

Como forma de minimizar as lacunas referentes ao prognóstico, escores foram desenvolvidos para estimar os riscos isquêmicos, como o escore Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)⁵, o Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)⁶ e Braunwald⁷. Entretanto, ainda há uma busca constante por um marcador que garanta maior especificidade em prever possíveis desfechos desfavoráveis. Dessa forma, alguns estudos^{8,9,10,11,12} constataram que a troponina cardíaca I (cTnI) e a Proteína C reativa (PCR) podem ser os almejados preditores. A PCR, por ser um marcador de processo inflamatório, poderia identificar os pacientes mais vulneráveis às adversidades da isquemia coronariana devido à inflamação presente, que dificulta a estabilização das placas ateroscleróticas, e por isso valores aumentados estariam relacionados a piores prognósticos^{13,14}. Já a troponina cardíaca I, por ser excelente marcador de lesão miocárdica, e também por não ser normalmente encontrada em nenhum outro tecido, indicaria pior prognóstico, uma vez que quanto maior a lesão do músculo cardíaco, maior a chance de eventos adversos¹⁵.

O reconhecimento de dados que interfiram na prognose dos pacientes diagnosticados com SCA é relevante para o tratamento e manuseio dos casos, podendo impactar até mesmo na sobrevivência desses pacientes¹⁶.

Diante do exposto, o presente estudo visa analisar o valor prognóstico da proteína C reativa e da Troponina I nas primeiras 24 horas de admissão em pacientes internados com o diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda.

Métodos

Trata-se de um estudo documental, retrospectivo, observacional, quantitativo e transversal realizado no Departamento de Cardiologia do Hospital das Clínicas de Itajubá (DC-HCI). O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e

Pesquisa da Faculdade de Medicina de Itajubá, sendo aprovado pelo parecer de número 2.901.030.

Foram avaliados todos os prontuários de pacientes internados por SCA no período de 01 de janeiro de 2018 a 01 de janeiro de 2019. Foram incluídos pacientes que (I) foram diagnosticados com SCA, (II) realizaram eletrocardiograma (ECG) admissional, (III) foram submetidos à cineangiocoronariografia (CATE), (IV) foram coletadas troponina I e PCR. Após avaliação, foram excluídos 3 pacientes pela ausência da coleta de cTnI, 4 pacientes por ausência de coleta de PCR, 2 por não terem realizado CATE e 1 por ECG inegível. Após exclusão desses 10 pacientes, se obteve a amostra definitiva de 170 participantes da pesquisa.

Os dados destes 170 pacientes foram coletados através de prontuário eletrônico e dispostos em tabelas do Excel, sendo analisados seguintes elementos: sexo, idade, tempo de internação, características do quadro clínico de admissão, tempo transcorrido entre início do quadro e atendimento hospitalar, fatores de risco [Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); Diabete Melito (DM); Tabagismo; DAC, angioplastia transluminal coronariana (ATC) e revascularização cirúrgica do miocárdio (RM) prévias], pico dos níveis de troponina I e PCR nas primeiras 24 horas da admissão, além do tratamento proposto (clínico, ATC ou RM) e do desfecho clínico. Foram coletados os laudos das cineangiocoronariografias através do serviço de hemodinâmica do HCl. Utilizamos um valor de corte para cTnI de 0,014 ng/ml e para a PCR de 1 mg/dL.

De acordo com os prontuários e ECG, os pacientes foram dispostos em três grupos: Angina Instável, IAMSSST e IAMCSST. Foi avaliada a relação entre os valores de troponina I e PCR da admissão e os fatores prognósticos, como tempo de internação, tratamento proposto (clínico, ATC e RM), mortalidade e tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico através de análise estatística univariada, utilizando os softwares Excel para Office 2010 e SPSS 21.0. Consideramos significativo o valor de $p \leq 0.05$. Para as variáveis quantitativas de distribuição normal utilizamos o Teste T de Student, e Anova. Para as variáveis qualitativas utilizamos o teste do Qui-quadrado, teste de resíduo e Pearson.

Resultados

Dos 170 pacientes incluídos nesse estudo, 54 (31,76%) apresentaram Angina instável, 53 (31,18%) IAMSSST e 63 (37,06%) IAMCSST após análises dos

eletrocardiogramas admissionais e laudo da cineangiocoronariografia. A proporção está representada na **figura 1**.

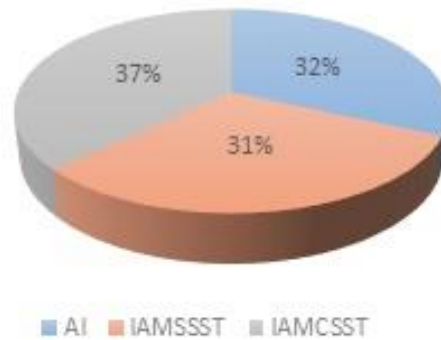


Figura 1. Proporção dos pacientes acometidos por SCA em suas diferentes apresentações clínicas.

AI: angina instável; IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

A amostra estudada teve predomínio do sexo masculino (65,3%), sendo a idade média dos pacientes de 64,49 anos (DP \pm 11,56), e tendo com maior prevalência os seguintes fatores de risco: HAS (65,3%), tabagismo (49,4%), DM (30,6%), DAC prévia (25,3%) e DLP (15,3%). Dessa população, 87,06% se apresentaram com quadro de angina típica e 12,94% com dor atípica ou equivalentes isquêmicos. O tempo médio transcorrido entre início da dor e atendimento médico foi de 23,41 horas (DP \pm 46,55) e a média da permanência hospitalar foi de 6,64 dias (DP \pm 4,61). Referente ao tratamento, 38,2% dos pacientes foram submetidos a tratamento clínico, 55,8% à ATC e 6 % à RM.

Foram avaliados os picos dos valores de cTnI e PCR nas primeiras 24 horas da admissão. Os valores encontrados foram correlacionados com o desfecho: mortalidade, tratamento proposto (clínico, ATC ou RM), tempo de internação e tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico.

A média dos valores de cTnI e PCR de acordo com as variáveis clínicas da SCA está disposta na **Tabela 1**. Os valores de cTnI e PCR foram maiores no grupo dos pacientes com IAMCSST (ANOVA, $p= 0,047$ e $p=0,044$, respectivamente).

Tabela 1. Média dos valores dos picos de cTnI e PCR nas primeiras 24 horas em pacientes com SCA.

SCA	cTnI	DP(cTnI)	PCR	DP(PCR)
AI	3,27	2,97	1,85	3,16
IAMSSST	2,12	2,68	3,19	4,67
IAMCSST	8,39	23,55	3,84	4,83
Média Total	4,81	14,70	3,00	4,37

SCA: Síndrome Coronariana Aguda; AI: Angina instável; IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; cTnI: Troponina I em ng/ml; PCR: Proteína C Reativa em mg/dl; DP: desvio padrão.

De acordo com o estudo vigente, 20 pacientes evoluíram com óbito. Nestes, o valor da PCR encontrada na admissão foi maior, demonstrando significância estatística ($p=0,03$) em predizer esse desfecho desfavorável. O mesmo não foi válido para cTnI ($p=0,38$). O método utilizado foi o teste-t para variâncias iguais não assumidas. Os resultados estão dispostos nas **Tabelas 2 e 3**.

Tabela 2. Média dos valores dos picos de cTnI primeiras 24 horas relacionadas ao desfecho dos pacientes com SCA.

Desfecho	N	Média cTnI	Desvio Padrão	Valor de P
Vivo	150	3,85	4,73	
Óbito	20	12,02	41,04	
				0,38

N: número de pacientes; Média cTnI: média dos valores de troponina I.

Tabela 3. Média dos valores dos picos de PCR primeiras 24 horas relacionadas ao desfecho dos pacientes com SCA.

Desfecho	N	Média PCR	Desvio Padrão	Valor de P
Vivo	150	2,61	3,94	
Óbito	20	5,93	6,15	
				0,03

N: número de pacientes; Média PCR: média dos valores de proteína C reativa.

Com relação ao tratamento proposto (clínico, ATC ou RM), realizando o teste de qui-quadrado, a PCR não apresentou diferença significativa em prever nenhum dos tratamentos ($p=0,060$). Porém, em relação a cTnI observou-se diferença significativa ($p=0,003$), onde o teste de resíduo mostrou que pacientes com cTnI $<0,014$ ng/ml foram submetidos em sua maioria a tratamento clínico, enquanto pacientes com cTnI $>0,014$ ng/ml foram mais sujeitos a ATC. As informações estão expostas na **Tabela 4 e 5**.

Tabela 4. Relação dos valores de cTnI com o tratamento proposto (clínico, ATC ou RM).

Tratamento	cTnI $<0,014$	cTnI $>0,014$	Total Geral	Valor de P
Clinico	18	47	65	
ATC	9	86	95	
RM	0	10	10	
Total Geral	27	143	170	0,00

cTnI $<0,014$: número de pacientes com troponina I $<0,014$ ng/ml; cTnI $>0,014$: número de pacientes com troponina I $>0,014$ ng/ml; ATC: angioplastia transluminal coronariana; RM: Revascularização cirúrgica do miocárdio.

Tabela 5. Teste de resíduo da troponina cardíaca I no tratamento da Síndrome Coronariana Aguda.

Resultados	Troponina <0.014	Troponina >0.014
Clinico	3,31	-3,31
ATC	-2,57	2,57
RM	-1,42	1,41
Nível Alfa 0.05	1,96	1,96

ATC: angioplastia transluminal coronariana; RM: Revascularização cirúrgica do miocárdio. Foram considerados significantes valores acima do nível alfa de 1,96.

No que se refere aos demais desfechos, como tempo de permanência intra-hospitalar e tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico, foi realizado o teste de Pearson, que não evidenciou correlação significativa entre as variáveis. Os valores de P estão dispostos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Teste de Pearson correlacionando valores de troponina e PCR com as variáveis de tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico e de permanência intra-hospitalar.

Comparativo	Valor de P
cTnI x Permanência	0,79
cTnI x Δ dor	0,60
PCR x Permanência	0,06
PCR x Δ dor	0,13

cTnI: Troponina I; PCR: Proteína C Reativa; Δ dor: tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico; Permanência: permanência intra-hospitalar. :

Discussão

A análise de dados de nossa amostra demonstram que tanto a cTnI quanto a PCR em níveis elevados estão relacionados a apresentação mais grave da SCA, que é o IAMCSST. Presume-se que isso ocorra pelo fato que no IAMCSST há maior inflamação e necrose, logo marcadores inflamatórios como a PCR e marcadores de lesão cardíaca como a troponina I estariam aumentados nestes pacientes.

A Proteína C reativa teve um papel significativo em predizer mortalidade nos pacientes acometidos com SCA, enquanto a troponina I não se mostrou um método eficaz para essa finalidade.

Segundo a metanálise de Correia *et al.*⁸, a PCR apresenta resultados controversos em prever desfechos adversos, não sendo um consenso, então, a sua utilização como preditor de risco. No presente estudo, foi constatado, com significância estatística, que a PCR atua como fator independente em identificar pacientes com SCA que tenham maior chance de evoluir a óbito.

Correia *et al.*⁶ também constatou que estudos com população amostral pequena, em torno de 160 pacientes, a PCR não foi um bom marcador prognóstico, o que foi possível visualizar em amostragens maiores, em torno de 2000 pacientes, um desfecho desfavorável quanto ao seu alto valor. Embora no atual estudo a amostragem tenha sido pequena, os resultados foram semelhantes a estudos populacionais maiores.

Contraditoriamente ao presente estudo, na literatura acadêmica a cTnI se comportou como um bom preditor de desfechos desfavoráveis na maioria dos estudos^{9,15,17-19}. Dokainish *et al.*¹⁷ demonstrou que elevações da cTnI se associavam

a maior risco de morte e re-infarto até mesmo naqueles em que a doença coronariana não era significativa. Essa discordância com a literatura pode ser explicada pelo fato dos pacientes procurarem o pronto atendimento mais tardiamente após início da manifestação clínica e também pela demora no seguimento dos pacientes pelos serviços das cidades próximas, visto que o hospital em questão é de referência regional. Assim, houve uma variação muito grande quanto ao tempo transcorrido entre início da dor até atendimento médico e coleta da cTnI, o que pode ter interferido negativamente nos resultados obtidos.

Embora a cTnI não tenha apresentado relação significativa com a mortalidade da SCA, ela foi capaz de prever a necessidade de um tratamento específico. Pacientes com valores de cTnI acima de 0,014 ng/ml foram mais submetidos a ATC, enquanto valores abaixo do de corte foram mais sujeitos a tratamento clínico. Heeschen *et al.*²⁰ demonstrou que altos valores de cTnI indicavam maior necessidade tanto de ATC quanto de RM. Em nosso estudo, não foi possível relacionar a cTnI com a RM, pois, possivelmente, o número de pacientes submetidos a esse tipo de tratamento foi insuficiente.

Houve dificuldade de encontrar na literatura acadêmica publicações que avaliaram a relação da cTnI e da PCR com a permanência hospitalar e com o tempo transcorrido entre início da dor e atendimento médico. Não obstante, este estudo não encontrou correlação dos períodos citados com elevados níveis de cTnI e PCR. Os períodos, de modo inesperado, foram semelhantes entre todas as apresentações de SCA.

Cabe ressaltar que o presente estudo apresentou algumas limitações, como a delonga entre o início da manifestação clínica e coleta dos marcadores, o fato de ser um estudo retrospectivo e de população amostral pequena.

Conclusão

Os resultados do presente estudo sugerem que níveis elevados de cTnI e PCR estão relacionados a apresentação mais grave da SCA, que é o IAMCSST. Quanto à mortalidade, apenas a PCR se mostrou eficaz na predição desse desfecho. A cTnI, ao contrário do esperado, não apresentou importância prognóstica neste quesito, porém foi capaz de identificar pacientes submetidos a tratamentos mais invasivos, como a ATC.

Nesse contexto, é possível afirmar que tanto a PCR quanto a cTnI possam ser usados como preditores de risco na admissão de pacientes com SCA. Ainda que com finalidades distintas, ambos os marcadores podem colaborar com a prática clínica na orientação do tratamento médico e melhor vigilância desses pacientes.

Porém, pelas limitações do presente estudo, concluímos que é necessário uma avaliação mais profunda antes de recomendar a dosagem rotineira destes biomarcadores para fins de prognóstico em pacientes com SCA.

Referências

1. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2014. Highlighted topics. Part II. [Internet]. Geneva: WHO; 2014. [cited 2015 Jul 14]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2014_Part2.pdf?ua=1.
2. Berwanger O, Avezum A, Guimarães HP, *et al.* Epidemiologia da síndrome isquêmica aguda com supradesnivelamento de segmento ST: ênfase nas características brasileiras. *Rev SOCESP*. 2004;6:833-39.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3 supl.1).
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 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 supl. 1).
5. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333:1091-4.
6. 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;284:835-42.
7. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
8. Correia LC, Esteves JP, *et al.* C Reactive Protein and Outcomes in Acute Coronary Syndromes: A systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jul;97(1):76-85. Epub 2011 Mar 11.
9. Bonaca M1, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, Jarolim P, Braunwald E, Morrow DA. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11; 55(19):2118-24.

10. 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 Aug; 38:478-85.
11. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1460-5.
12. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007; 53: 552-74.
13. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1139-47.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-43.
15. Castro LT. Uso da troponina I de alta sensibilidade na avaliação prognóstica de pacientes na fase subaguda da síndrome coronariana aguda [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2017.
16. Martins HS, Brandão Neto RA, Velasco IT. Medicina de emergências: abordagem prática. 12ª ed. Barueri-SP: Manole; 2017.
17. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, *et al.* Prognostic Implications of Elevated Troponin in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome but no Critical Epicardial Coronary Disease. A TACTICS-TIMI-18 Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:19-24.
18. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, Johnson, PA. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am College Cardio.* 1998; 32(1):8-14.
19. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, Assayag, P. Comparison of the prognostic value of C-Reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998; 82(7):845-50.
20. Heeschen C, Hamm C, Bruemmer J, LSimoons M. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am College Cardiol.* 2000; 35(6):1535-42.