



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA COORDENAÇÃO DE
ENSINO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

ANA AMARAL FERREIRA DUTRA

O VALOR DA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE NA
EXCLUSÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA NA SALA DE
EMERGÊNCIA

RIO DE JANEIRO

2017

ANA AMARAL FERREIRA DUTRA

**O VALOR DA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE NA
EXCLUSÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA NA SALA DE
EMERGÊNCIA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação em
Ciências Cardiovasculares no
Instituto Nacional de Cardiologia,
para obtenção do grau de Mestre.

Nível: Mestrado Profissional

Área de Concentração: Cardiologia

Orientadores:

Prof^a. Dr^a. Helena Cramer Veiga Rey

Prof. Dr. Antônio Sergio Cordeiro da Rocha

RIO DE JANEIRO

2017

Dutra, Ana Amaral Ferreira.

O Valor da Troponina de Alta Sensibilidade na exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na sala de Emergência/Ana Amaral Ferreira Dutra; Orientadores: Antonio Sérgio Cordeiro da Rocha e Helena Cramer Veiga Rey – Rio de Janeiro: /s.n./, 2017.

xx , xxp.

Dissertação (Mestrado Profissional em 17/02/2017)
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1.

CDU- 616.005

ANA AMARAL FERREIRA DUTRA

O Valor da Troponina de Alta Sensibilidade na Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação em
Ciências Cardiovasculares no
Instituto Nacional de Cardiologia,
para obtenção do grau de Mestre.

Nível: Mestrado Profissional

Área de Concentração: Cardiologia

Aprovada em 17 de fevereiro de 2017.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Colafrancescolli Siciliano –
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Daniel Casau
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Andre Volschan
Pro Cardíaco

Suplente 1: Profa. Dra. Aurora Issa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Suplente 2: Profa. Dra Cristiane Lamas
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Instituto Nacional de Cardiologia

Ao meu grande pai, responsável pela médica que hoje sou. Pelo seu exemplo de ser humano, de caráter, integridade e doçura. Grande médico. Minha grande paixão.

Insanidade é, continuar fazendo as mesmas coisas e querer resultados diferentes...

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro não só de dias ensolarados, mas também de dias chuvosos. Por estar sempre ao meu lado - meu marido e professor Maximiliano Freire Dutra.

A minha filha Maria Luisa que, desde tão pequena, foi capaz de compreender e participar dessa fase que exigiu grande dedicação, me dando tanto carinho.

A minha mãe que sempre me estimulou a estudar, trabalhar, a ser alguém.

A Teti que tanto me ajudou com a Maria Luisa para que eu chegasse até o fim.

A minha irmã Luisa pela torcida diária, sempre com uma palavra de motivação.

Ao Dr. Marcelo Garcia, peça fundamental na construção dos primeiros tijolos desse projeto. Sem ele nada teria iniciado.

Ao Dr. Luis Fernando Brüzzi, por todo apoio operacional junto ao laboratório do Hospital Pro Cardíaco.

A Alliana Guimaraes Mathieu, pela coordenação exemplar de toda a equipe de apoio do laboratório.

A todos os técnicos de laboratório que tiveram seu trabalho aumentado pelas coletas extras para essa pesquisa.

A Roberta Pereira dos Santos e Lilian Maria dos Santos Farjala por toda colaboração e empenho para que esse projeto fosse aceito pelo CEP do hospital.

Aos parceiros da Unidade Coronariana do INC que cobriram minha ausência nessa fase final de conclusão do curso (Anderson Madeira, Adriano Moraes e Bruno Nunes).

A Siemens, pela doação dos Kits da Troponina para realização desse projeto. Obrigada por acreditar em mim, em especial a Helida Patricia De Oliveira Silva.

Ao Marcelo Goulart Correa, pela competência e paciência com uma médica que tem pouca intimidade com os números.

Ao Dr. Braulio Santos, pelo carinho e paciência na reta final da análise estatística.

A Dra. Helena Cramer Veiga Rey por toda paciência, disponibilidade, competência e tranquilidade. Fundamental para conclusão desse sonho.

Ao Dr. Antônio Sergio por aceitar fazer parte desse desafio comigo.

A toda equipe da Emergência do Hospital Pro Cardíaco pela cooperação ao longo dos sete meses da coleta de dados.

Aos acadêmicos da Emergência do Hospital Pro Cardíaco que foram fundamentais na coleta de dados.

A toda diretoria do Hospital Pro Cardíaco por permitir que esse estudo se realizasse.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 Doenças Cardiovasculares	4
2.2 Doença coronariana aguda	5
2.3 Unidades de Dor Torácica e Rotas de avaliação	8
2.4 Biomarcadores	14
2.5 Modelos de Algoritmos propostos para avaliação de TnI-Hs	19
2.6 Avaliação de performance dos biomarcadores	24
3. OBJETIVOS	27
4. MÉTODOS	28
4.1 Delineamento do Estudo	28
4.2 Critérios de Inclusão	28
4.3 Critérios de Exclusão	28
4.4 Cenário do estudo	28
4.5 Coleta de dados	29
4.6 Protocolo de atendimento	29
4.7 Estratificação invasiva	30
4.8 Técnica laboratorial	30
4.9 Classificação dos desfechos	31
4.10 Protocolo sugerido	32
4.11 Análise estatística	33
4.12 Financiamento	34
4.13 Aspectos Bioéticos	34
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO	39

6.1	Limitações	42
7.	CONCLUSÃO	43
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
APÊNDICES		47
APÊNDICE A - Termo de consentimento livre esclarecido		47
APÊNDICE B - Ficha clinica de coleta de dados		51
APÊNDICE C - Carta de doação do Kit da Tnl-Hs		52
APÊNDICE D- Características demográficas por tipo de rota		53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Cineangiocoronariografia
CK	Creatinoquinase
CK-MB	Creatinoquinase MB
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
ECO	Ecocardiograma colorido transtorácico
ECG	Eletrocardiograma
ESC	Sociedade Européia de Cardiologia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSSST	Infarto agudo do miocárdio com Supra do segmento ST
LDH	Desidrogenase láctica
O ₂	Oxigênio
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCA SSSST	Síndrome Coronariana Sem Supra do Segmento ST
TnI-Hs	Troponina I de alta sensibilidade
Tc	Troponina I convencional
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
UC	Unidade Coronariana
UD	Unidade de Dor torácica
UE	Unidade de Emergência Médica

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fatores que influenciam a oferta e o consumo de oxigênio pela célula miocárdica	7
Figura 2 - Caráter evolutivo da doença aterosclerótica	8
Figura 3 - Regra de classificação clínica e laboratorial quanto a probabilidade de doença	10
Figura 4 - Divisão da rota 2 determinada pelo tempo de dor torácica	12
Figura 5 - Divisão da rota 3 determinada pelo tempo de dor torácica	13
Figura 6 – Fluxograma atual de avaliação de dor torácica no Hospital Pro Cardíaco adaptado para o protocolo da pesquisa	14
Figura 7 – Evolução dos biomarcadores ao longo do tempo	19
Figura 8 - Fluxograma de liberação precoce para IAM SSST	23
Figura 9- Curva Roc	26
Figura 10- Fluxograma sugerido para liberação 1H	33
Tabela 1 – Sugestão de algoritmo de 1H para diagnóstico de IAM SSST	20
Tabela 2 – Sugestão de algoritmo para exclusão de IAM SSST	21
Tabela 3- Características demográficas e clínicas	38

RESUMO

Introdução:

A grande procura pelas Unidade de Emergência (UE) por sintomas de síndrome coronariana aguda (SCA) e a falta de uniformidade de estratificação de risco coronariano estimulam a busca de um biomarcador de rápida e segura execução, para se poder liberar os pacientes para o domicílio.

Objetivo:

Mostrar a utilidade da Troponina de alta sensibilidade (TnT-Hs) na tomada de decisão clínica na liberação precoce de pacientes com suspeita de SCA na UE, avaliar a associação entre a TnT-Hs e a Troponina Convencional (Tc), além de demonstrar a acurácia diagnóstica da TnT-Hs para SCA sem supra do segmento ST (SCA SSST).

Metodologia:

Foram incluídos pacientes admitidos em uma UE, com suspeita diagnóstica de SCA, no período de março a outubro de 2016. Houve estratificação de risco por meio de rotas institucionais de avaliação de dor torácica, já vigentes nesse setor. Foi acrescentada a realização de exames de TnT-Hs (SIEMENS®) conforme protocolo desenhado para esse estudo. Avaliou-se a associação do resultado negativo da TnT-Hs com a liberação dos pacientes pelo protocolo institucional, a concordância com os valores da Tc, assim como a acurácia diagnóstica para SCA desse biomarcador. Foram também testados protocolos validados na Europa como o sugerido pela Sociedade Européia de Cardiologia e o do BACC Trial na presente população. Para a análise estatística das variáveis categóricas foi feita a associação através de teste de Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher, e as variáveis numéricas foram comparadas a partir da ANOVA ou Kruskal- Wallis.

Resultados:

Foram avaliados 208 pacientes consecutivos, com idade média de 62,5 anos, sendo 52,2% do sexo masculino, 56,7% eram hipertensos, 20,1% diabéticos, 25,9% portadores de doença arterial coronariana (DAC), 24,7% dislipidêmicos, 12,5% história familiar positiva para DAC, 9,6% obesos, 6% tabagistas, 7% ex tabagistas, 7,6% já submetidos da revascularização miocárdica cirúrgica e 18,2% submetidos a angioplastia percutânea. A mediana do escore de risco GRACE foi de 96 (73-122) e a mediana do escore TIMI RISK foi de 1 (0-2).

A correlação entre as troponinas (TC e TnT-Hs) foi moderada tanto na rota 2 acelerada (2a) quanto na 2 convencional (2c) na admissão (0,52 com valor de $p=0,000541$ e 0,40 com valor de $p= 0,000091$). A acurácia diagnóstica da TnT-Hs nas rotas 2a e 2c foi testada tanto em 1 hora (T1) como em 3 horas (T3) da admissão, tendo especificidade de 96,8% e sensibilidade de 71,4% para rota 2a no T1, especificidade de 70% e sensibilidade de 80% para rota 2c também no T1. Para a terceira hora, na rota 2a apresentou especificidade de 96,7% com sensibilidade de 71,4% e na rota 2c os valores encontrados foram de 60,9% de especificidade e 86,7% de sensibilidade.

Quando aplicados o protocolo sugerido pela ESC e pelo BACC na população do presente estudo, observa-se um número elevado de pacientes ficaram na zona de observação (60% e 82,9%), quanto a internação seriam 14,4% e 11,2%, e em relação a liberação seriam 28,7% e 6% respectivamente.

Quando foi aplicado o novo fluxograma proposto, obteve-se um alto percentual de liberação precoce 86,8% e 13,1% foram internados.

Conclusão:

A utilização da TnT-Hs permite uma liberação precoce dos paciente admitidos na UE quando comparado com o protocolo institucional vigente.

Há uma associação de correlação moderada entre a TnT-Hs e a Tc.

A TnT-Hs mostrou ter uma acurácia boa diagnóstica especialmente na rota 2a.

Palavras- chave: Infarto agudo do miocárdio, Síndrome coronariana aguda, Unidades de Dor Torácica, Troponina de Alta Sensibilidade, liberação precoce.

ABSTRACT

Introduction:

The great demand by the Emergency Unit (EU) for symptoms of acute coronary syndrome (ACS) and the lack of uniformity of stratification of coronary risk, stimulates the search for a biomarker of fast and safe execution in order to be able to release the patients to home.

Objectives:

To show the utility of high-sensitivity Troponin (TnT-Hs) in clinical decision-making in the early release of patients with suspected ACS in the EU, to assess the association between TnT-Hs and Conventional Troponin (Tc) in addition to demonstrating the accuracy Diagnosis of TnT-Hs for ACS.

Methods:

Patients admitted to an EU with diagnostic suspicion of ACS were included in the period from March to October 2016. There was a risk stratification by means of institutional routes for the evaluation of chest pain, already in force in this sector. The collection of TnT-Hs exams (SIEMENS®) was added according to the protocol designed for this study. The association of negative TnT-Hs result with the release of the patients, by institutional protocol, the concordance with the Tc values, as well as the diagnostic accuracy for the ACS of this biomarker were evaluated. Validated protocols in Europe were also tested as suggested by the European Society of Cardiology and the BACC Trial in the present population. For the statistical analysis of the categorical variables, the association was made through Chi-square test or Fisher's exact test, and the numerical variables were compared using ANOVA or Kruskal-Wallis.

Results:

A total of 208 consecutive patients, with a mean age of 62.5 years, 52.2% were male, 56.7% were hypertensive, 20.1% were diabetics, 25.9% had coronary artery disease, 24.7% had dyslipidemic, 12.5% had a positive family history for CAD, 9.6% had obese, 6% had smokers, 7% had ex-smokers, 7.6% had undergone surgical myocardial revascularization, and 18.2% underwent percutaneous angioplasty . The median GRACE risk score was 96 (73-122) and the median TIMI RISK score was 1 (0-2).

The correlation between the troponins (TC and TnT-Hs) was moderate in both accelerated route 2 (2a) and conventional 2 (2c) on admission (0.52 with p value = 0.000541 and 0.40 with value of P = 0.000091). The diagnostic accuracy of TnT-Hs on routes 2a and 2c was tested in both 1 hour (T1) and 3 hours (T3) of admission, with specificity of 96.8% and sensitivity of 71.4% for route 2a in T1 , Specificity of 70% and sensitivity of 80% for route 2c also in T1. For the third hour, route 2a presented specificity of 96.7% with sensitivity of 71.4% and in route 2c the values found were 60.9% of specificity and 86.7% of sensitivity.

When the protocol suggested by ESC and BACC was applied in the population of the present study, a large number of patients were observed in the observation zone (60% and 82.9%), in relation to hospitalization was 14.4% and 11, 2%, and in relation to the release would be 28.7% and 6% respectively.

When the new flowchart proposed was applied, a high percentage of early release was obtained, 86.8% and 13.1% were hospitalized.

Conclusions:

The use of TnT-Hs allows an early release of patients admitted to the EU when compared to the current institutional protocol.

There is a moderate correlation between TnT-Hs and Tc.

TnT-Hs has been shown to have good diagnostic accuracy especially on Route 2a.

1. INTRODUÇÃO

A dor torácica é uma das causas mais comuns de admissão hospitalar em todo mundo e exerce uma grande pressão sobre os limitados recursos da assistência médica tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento(1). Estima-se que 15 milhões de indivíduos são atendidos anualmente nas unidades de emergência (UE) do Reino Unido e que 2,4% desses atendimentos são por causa de dor no peito, representando, portanto, 360 mil atendimentos(1).

Apesar de somente 15 a 25% terem como diagnóstico final uma síndrome coronariana aguda (SCA), a maioria dos pacientes com dor torácica necessita de avaliações prolongadas antes de receber alta com segurança. Por conta disso, recentemente, protocolos de diagnóstico acelerado tem sido propostos para serem utilizados em UD e em Unidades Coronarianas (UC), com avaliação de escores de risco e testes bioquímicos precoces, para identificar pacientes com baixo risco de eventos cardíacos adversos e aptos para alta precoce com segurança(2-6).

Nos Estados Unidos da América, cinco a oito milhões de indivíduos com dor torácica são encontrados anualmente nas salas de emergência e a maioria é internada para avaliar uma possível SCA. Porém, cerca da metade desses pacientes internados não confirmam SCA(7).

Já no Brasil, não há dados precisos sobre SCA nas UE, porém, sabe-se que o infarto agudo do miocárdio é a segunda causa de morte, de acordo com a base de dados do **DATASUS**, de Departamento de Informática do SUS, que registra cerca de 100 mil óbitos anuais devidos à essa doença(8).

Geza Bodor junto a Cummins e colaboradores, no final dos anos 70, mostraram ser a troponina um biomarcador promissor. Porém, devido a sua alta viscosidade, seu desenvolvimento foi lento(9).

Dessa forma, a creatino fosfoquinase, sua fração MB (CK-MB) e a desidrogenase láctica (LDH), ganharam espaço no diagnóstico da necrose miocárdica.

Porém, com o passar do tempo, houve o processamento ideal para a troponina, facilitando sua entrada no mercado(2).

O desenvolvimento desse biomarcador, trouxe maior sensibilidade para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM), tornando-se um dos critérios mais importantes para tal finalidade (2).

Apesar de exaustivas pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias para o diagnóstico de IAM, pacientes com suspeita de SCA, ainda necessitam de pelo menos 6 horas (10, 11) para o diagnóstico ou para a exclusão desta patologia, sendo esse fator um limitador importante para a utilização da troponina I de quarta geração (12).

Dentre os atendimentos, nas UE, dos pacientes com suspeita de SCA, somente a minoria configura IAM, como exposto acima(13).

A exclusão segura e rápida é importante, pois o paciente permanece menos tempo no hospital e evita a realização de procedimentos desnecessários, reduzindo seu custo e oferecendo uma maior segurança (14-17).

Em meados de 2010 surgem, de forma mais efetiva, publicações sobre a TnI-Hs com a promessa de diagnóstico mais rápido na admissão hospitalar e com incremento na sua sensibilidade. Entretanto, sua alta sensibilidade, permite a detecção da necrose miocárdica em outras condições que não somente IAM, como na insuficiência cardíaca e insuficiência renal, por exemplo. Dessa forma, faz-se necessária a implementação de pontos de corte e protocolos para sua utilização(18).

Sua incorporação, na prática clínica, foi realizada pela Sociedade Européia de Cardiologia em 2011, através da publicação da Diretriz de infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST), onde ficou recomendada a dosagem da TnI-Hs na admissão e 3 horas após a chegada na UE(19). Nesse momento, houve um avanço importante no diagnóstico do IAM, pois conseguiu-se um diagnóstico precoce e também uma exclusão dessa síndrome mais efetiva.

Durante os anos seguintes, vários estudos foram publicados com a intenção de demonstrar que o IAM poderia ser diagnosticado antes das 3 horas recomendadas pela Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) em 2011(20-22).

Portanto, em setembro de 2015, surge uma nova recomendação, da mesma sociedade acima citada, onde a TnI-Hs passa a desempenhar um papel mais precoce, ainda, no diagnóstico de IAM. Agora, essa poderia ser dosada 1 hora

após a admissão hospitalar, e caso negativa, poderia haver a liberação com segurança do paciente, levando em consideração também anamnese, eletrocardiograma (ECG) e escores de risco, principalmente o escore de GRACE(23).

Além de poder diagnosticar e liberar com mais agilidade os pacientes com suspeita de SCA, a TnI-Hs também já se mostrou custo efetiva(24).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças Cardiovasculares

Durante a última década, as doenças cardiovasculares (DCV) surgiram como a causa de morte mais importante no mundo. (25)

Esse aumento das DCV se deve a diversas transições epidemiológicas sofridas ao longo das décadas. Em primeiro lugar, houve uma mudança de política pública no que diz respeito ao combate a desnutrição, mortalidade infantil e doenças infecciosas, permitindo que a expectativa de vida aumentasse. Depois, se observou um aumento no teor calórico da alimentação do homem e uma redução de sua atividade física, favorecendo o surgimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença aterosclerótica, obesidade e diabetes mellitus (DM). Dessa forma, o homem apresentando uma maior expectativa de vida e sendo exposto a mais fatores de risco, justifica-se este aumento substancial da mortalidade cardiovascular(25).

Em 2010, as DCV foram responsáveis por aproximadamente 16 milhões de mortes. Isso representa 35,8% de todas as mortes em países desenvolvidos e mais da metade delas são consequência de doença coronariana(25).

Assim como os países desenvolvidos, os países em desenvolvimento também participam deste novo cenário(25).

Dentro do grande grupo das DCV, existe a doença arterial coronariana (DAC) cuja prevalência em adultos, acima de 40 anos, está entre 5 a 8%(25).

No Brasil, as DCV são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país em um ano. Isso significa que mais de 308 mil pessoas falecem principalmente de IAM e de acidente vascular cerebral(8).

O IAM é a segunda causa de morte mais frequente no Brasil (7%), e no sistema público de saúde a mortalidade hospitalar dos pacientes internados por IAM se mantém persistentemente elevada: em média, 16,2%, em 2000, 16,1%, em 2005, e 15,3%, em 2010, para as internações registradas em todo país(26).

Quando comparadas às neoplasias, as doenças cardiovasculares apresentaram quase o dobro de impacto em relação à mortalidade geral. Representaram ainda a terceira maior causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde em 2009,

tendo sido responsáveis pelo maior gasto com internações, correspondendo a um total de R\$1,9 bilhão ou 19% do custo total com hospitalizações(25).

A SCA é caracterizada pela Sociedade Americana (*American Heart Association*)(7) como um grupo de sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica aguda. O espectro clínico dessa síndrome abrange: angina instável, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAM CSST) e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST)(7). Em 2009, foram documentados 76.481 óbitos associados à SCA, independente do local de óbito, no Brasil. Essa estimativa considera somente os óbitos por angina instável e infarto agudo do miocárdio, correspondendo a 7% do total de óbitos em 2009, e representando 24% dos óbitos por doenças do aparelho circulatório(25).

2.2 Doença coronariana aguda

2.2.1 Histórico

A primeira descrição de dor torácica foi feita por Willian Heberden em uma conferência em Londres, em 1768. Iniciou-se, a partir de então, uma longa caminhada para o desenvolvimento do conhecimento desta doença, desde a identificação de fatores desencadeantes por John Hunter (1794), ao relatar que a angina poderia ser deflagrada por emoções, seguido por Edward Jenner e Caleb Parry (1822), ao estabelecerem como etiologia a doença das artérias coronárias, e chegando a Allan Burns (1964), que levantou a possibilidade de que obstruções e espasmo coronário geram alteração de fluxo para o miocárdio, promovendo a angina(27).

Mas foi em 1981, o Dr. Raymond Bahr, junto com Paul Dudley White idealizou e criou a primeira Unidade de Dor Torácica (UD), em Baltimore, com o objetivo de identificar pacientes com IAM e rapidamente iniciar a terapêutica apropriada. Este conceito foi se aperfeiçoando e ao longo dos 5 anos seguintes o número de UD aumentou exponencialmente, chegando a quase 1000 unidades nos EUA. Além de identificar precocemente pacientes com SCA, as UD apresentam condições de liberar com segurança, para a residência, pacientes com dor torácica de baixo

risco para eventos coronarianos graves. Paralelamente, realizam um interessante trabalho de educação à comunidade para reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de um possível ataque cardíaco e imediato atendimento médico(28). Isso aconteceu através da criação da Sociedade de Cuidados Cardiovasculares do Paciente (SCPC) e do Programa Educacional- “Early Care Attack Care” (EHAC), que até a atualidade já treinou cerca de seiscentas mil pessoas (29).

2.2.2 Fisiopatologia

Hoje em dia, já se tem a clareza de que a insuficiência coronariana se caracteriza por um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (O_2) pelo miocárdio consequente a alterações em qualquer ponto da circulação coronariana, desde a origem de suas artérias até distúrbios da microcirculação, gerando isquemia celular com acometimento regional transmural ou isquemias focais com perda gradativa de músculo cardíaco(26).

Vários fatores que influenciam a oferta e o consumo de oxigênio pela célula miocárdica estão apresentados na Figura 1, desde alterações anatômicas (obstrução coronária), assim como funcionais(26).

Uma das principais causas da insuficiência coronariana é a redução do fluxo coronário por um obstáculo fixo causado por uma placa aterosclerótica nos vasos de resistência. Uma redução de 50% na área do lúmen vascular, associada a um aumento importante do consumo de O_2 já é suficiente para provocar uma isquemia miocárdica. Esta aparecerá para menores esforços quanto maior for a redução do lúmen vascular(26). A redução do fluxo coronário pode também ocorrer por alterações do tônus vascular, denominado de espasmo na artéria coronária, caracterizando a chamada angina de Prinzmetal. Em alguns pacientes, quando submetidos a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, observamos alterações do segmento ST (supra ou infradesnivelamento) na ausência de sintomas, situação essa denominada de isquemia silenciosa(26).

O principal processo etiopatogênico da doença coronária é a aterosclerose. Este é um processo multifatorial ainda não completamente conhecido, com mecanismos de resposta à injúria, atividade imunoinflamatória, lipogênica e até infecciosa. As consequências da aterosclerose são a obstrução de artérias

coronárias epicárdicas, disfunção endotelial, alteração da agregabilidade plaquetária, trombose e espasmo. A doença tem caráter evolutivo (Figura 2), com progressão da obstrução até oclusão da luz coronária e risco de instabilização das placas, levando aos eventos agudos (infarto e angina instável)(26).

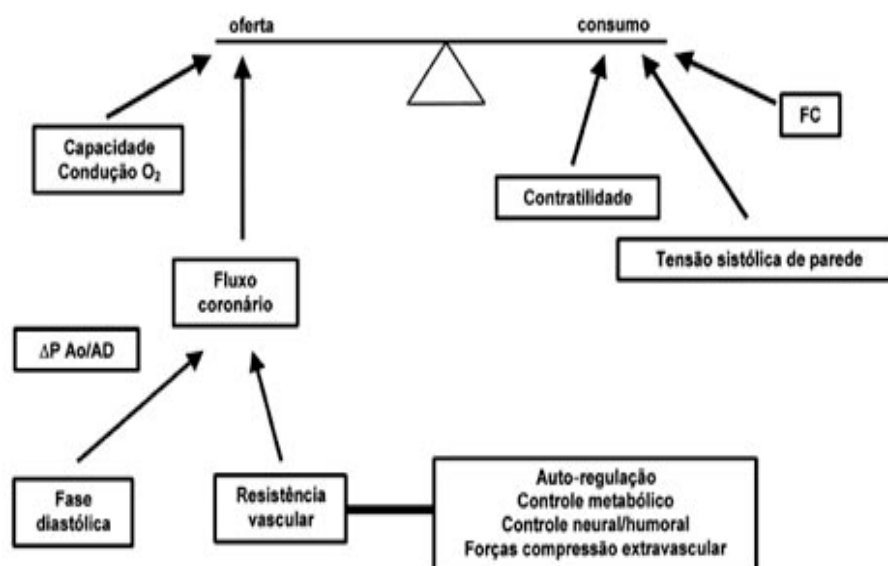


Figura 1- fatores que influenciam a oferta e o consumo de oxigênio pela célula miocárdica

Ilustração adaptada de : Ribeiro AL. *The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction*. Arq Bras Cardiol. 2009;93(2):83-4 (26)



Figura 2 – caráter evolutivo da doença aterosclerótica

Ilustração adaptada de : Stary HC et al. *Circulation*. 1995;:1355-1374

2.3 Unidades de Dor Torácica e Rotas de avaliação

Desde os anos 70 que as unidades coronarianas (UC) se tornaram o local ideal para investigar e tratar os pacientes com IAM. Os excelentes resultados observados nestas unidades, em especial através do reconhecimento precoce do tratamento eficaz das arritmias e da parada cardíaca, fizeram com que os médicos começassem a internar também pacientes com suspeita clínica de isquemia miocárdica aguda.(30) O resultado desta atitude mais liberal foi que mais da metade dos pacientes internados nas UC não tinha, na verdade, SCA.(30) Consequentemente, esses leitos de alta complexidade e alto custo passaram a ser ocupados por pacientes de baixa probabilidade e baixo risco, resultando não só em saturação das unidades coronarianas, mas também, numa utilização subótima dos recursos. As unidades de dor torácica (UD) são estruturas montadas dentro das UE, com uma verdadeira área física ou somente como um processo de ação, visando dar prioridade, rapidez e qualidade no atendimento do paciente com dor no peito(30). Mas são, antes de mais nada, uma estratégia de trabalho, onde se destacam a acurácia do diagnóstico da causa da dor, a rapidez com que este diagnóstico e o tratamento são feitos e a redução dos custos. Neste

modelo o médico exerce o papel principal como responsável pela eficiência e sucesso da estratégia de trabalho. A utilização de uma estratégia diagnóstica sistematizada tem também uma função importante nessas unidades, uma vez que oferece uma metodologia de investigação bastante objetiva e sem excesso de gastos. Por fim, uma infraestrutura apropriada e ágil e os equipamentos necessários completam o sistema e não são obrigatoriamente dispendiosos ou fora do habitual das UE convencionais(30). Dessa forma, as UD agem como filtro para as UC ao avaliar os pacientes com diagnóstico ainda incerto, reduzindo assim a taxa de internação de pacientes de baixo risco, e consequentemente, aumentando a disponibilidade dos leitos especializados para aqueles que realmente necessitam.(30)

O Hospital Pró-Cardíaco criou a primeira UD do Brasil, em funcionamento desde Novembro de 1996, na qual durante todo esse período vem desempenhando papel fundamental no diagnóstico e tratamento da SCA no Rio de Janeiro ao desenvolver suas Rotas de atendimento ao paciente. A dor torácica é o motivo da procura da sala de emergência em cerca de 20% dos pacientes atendidos neste centro, taxa considerada maior do que aquela encontrada nas demais UE. A partir dessa experiência pioneira, outros centros no país abraçaram a idéia e implantaram suas UD. Em 1998, já existiam quatro delas, e em 2001 o total conhecido era de 30, espalhadas por 13 estados brasileiros, a maioria em cidades de médio porte e em pequenos hospitais(30), como mostra a Figura 3.

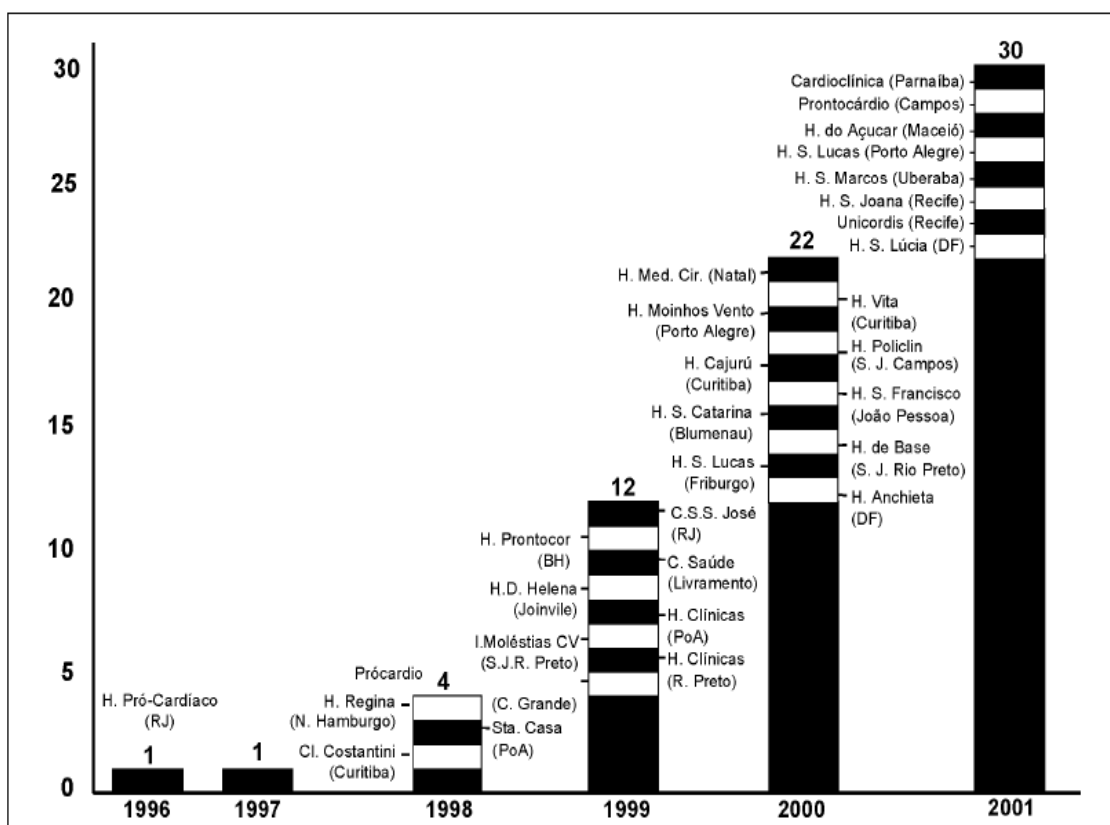


Figura 3- Evolução da criação das UD no Brasil ao longo dos anos

Ilustração adaptada de: Bassan R. Unidades de Dor Torácica. Uma Formam Moderna de Manejo de Pacientes com Dor Torácica na Sala de Emergência. Arq Bras Cardiol, volume 79 (n 2) , 196-202, 2002

As rotas de avaliação de dor torácica nesse hospital são baseadas em critérios clínicos e temporais. Isso significa que para um paciente ser definido como alta, intermediária ou baixa probabilidade de doença coronariana, respeita-se as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia(11), explicada na Figura 4. O tempo do início da dor também é importante, sempre dividindo em um tempo maior ou menor do que seis horas de início dessa. O período de observação desses pacientes já foi de até de 48 horas para exclusão de SCA, incluindo a avaliação dos níveis séricos de biomarcadores (3 dosagens, com intervalo de 6 ou 9 horas)(30) Figura 5. Com o passar do tempo, houve evolução dos biomarcadores, e através da observação do banco de dados do hospital, a forma de avaliação foi evoluindo e o tempo de permanência de cada paciente foi

reduzindo até chegar ao protocolo de hoje em dia, no qual o paciente aguarda em até seis horas para seu diagnóstico.

Atualmente, esse protocolo de atendimento a dor torácica, é dividido em : rota 1 que contempla o infarto com supra ST e as rotas 2 e 3 que são subdivididas em convencional e acelerada (Figura 6). Após os pacientes completarem essa avaliação inicial define-se ainda se eles serão candidatos a uma estratificação funcional ou não. Assim, consegue-se de maneira segura definir o destino de cada paciente.

Apesar do tempo de permanência nas UD já ter sido reduzido substancialmente (de 48 horas para no máximo 6 horas), ainda há percepção, que ele possa ser encurtado.

Por esse motivo, torna-se interessante a incorporação da TnI-Hs no cotidiano da prática clínica das UE, uma vez que essa apresenta potencial para diagnóstico ou exclusão de doença de forma precoce (de 1 a 3 horas) e seguro.

ALTA (presença de pelo menos 1 indicador)	MODERADA (ausência de indicador de alta e pelo menos 1 indicador de moderada probabilidade)	BAIXA (ausência de indicador de alta ou moderada probabilidade)
• Dor Definitivamente anginosa • DAC documentada	• Dor provavelmente anginosa • Diabetes Mellitus • Idade ≥ 70 anos	• Dor provavelmente não anginosa • Uso recente de cocaína
• Insuficiência mitral, IVE ou hipotensão arterial	• Doença vascular extracardíaca	• Desconforto torácico reproduzido pela palpação
• Infradesnível ST (≥ 1 mm) ou inversão T em derivações correlatas	• Infradesnível ST (0,5 - 1 mm) ou inversão T (≥ 1 mm)	• Normal/inespecífico ou Inversão T (<1 mm)
• Elevação de Tn I	• Normais	• Normais

Figura 4- Regra de classificação clínica e laboratorial quanto probabilidade de doença.

Ilustração adaptada de : *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine 10th edition*

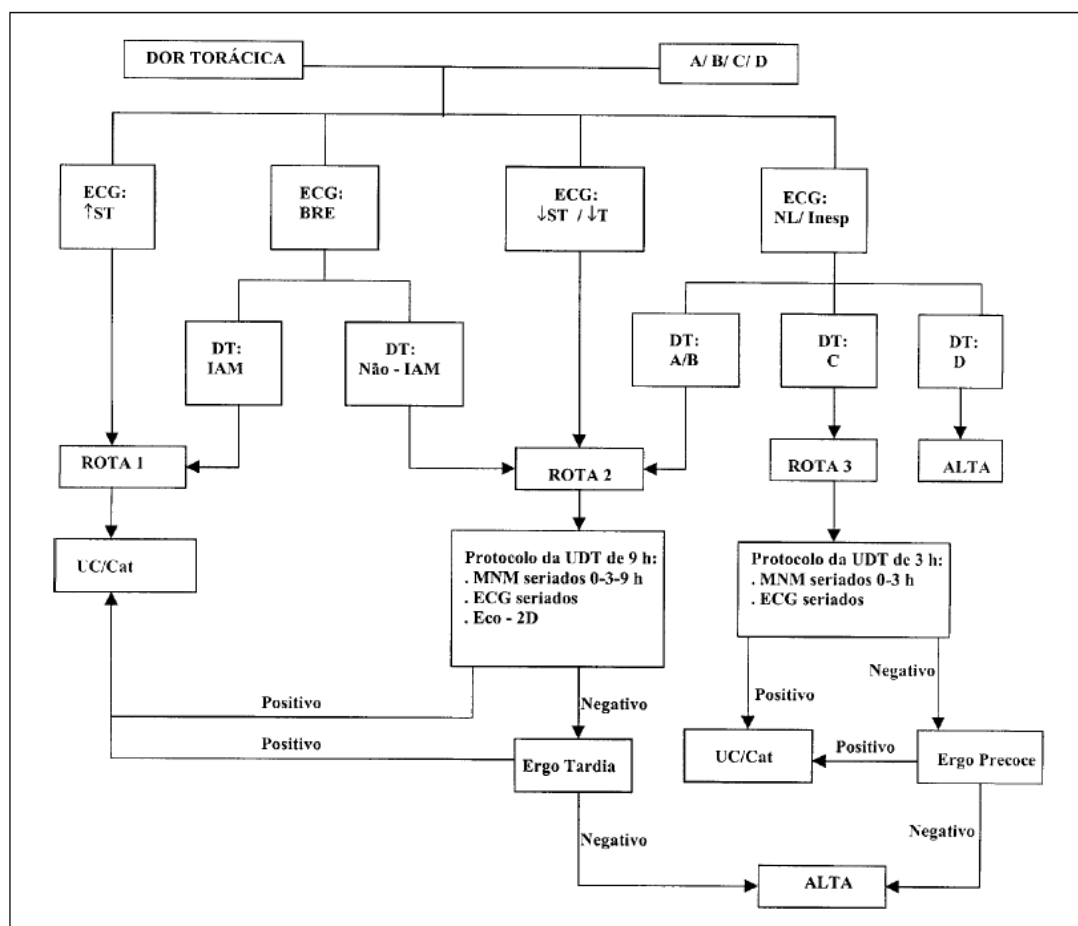


Fig. 1 - Algoritmo diagnóstico do Hospital Pró-Cardíaco. BRE- bloqueio do ramo esquerdo; Cat- coronariografia (se disponível e indicada); DT- dor torácica (A- definitivamente anginosa; B- provavelmente anginosa; C- provavelmente não-anginosa; D- definitivamente não-anginosa); ergo- teste ergométrico; ECG- eletrocardiograma; Eco- ecocardiograma; IAM- infarto agudo do miocárdio; MNM- marcadores de necrose miocárdica; NL/Inesp- normal/inespecífico; UC- unidade coronariana; UDT- unidade de dor torácica.

Figura 5- Primeiro fluxograma da UD do Hospital Pro Cardíaco

Ilustração adaptada de : Bassan R. Unidades de Dor Torácica. Uma Formam Moderna de Manejo de Pacientes com Dor Torácica na Sala de Emergência. Arq Bras Cardiol, volume 79 (n 2) , 196-202, 2002

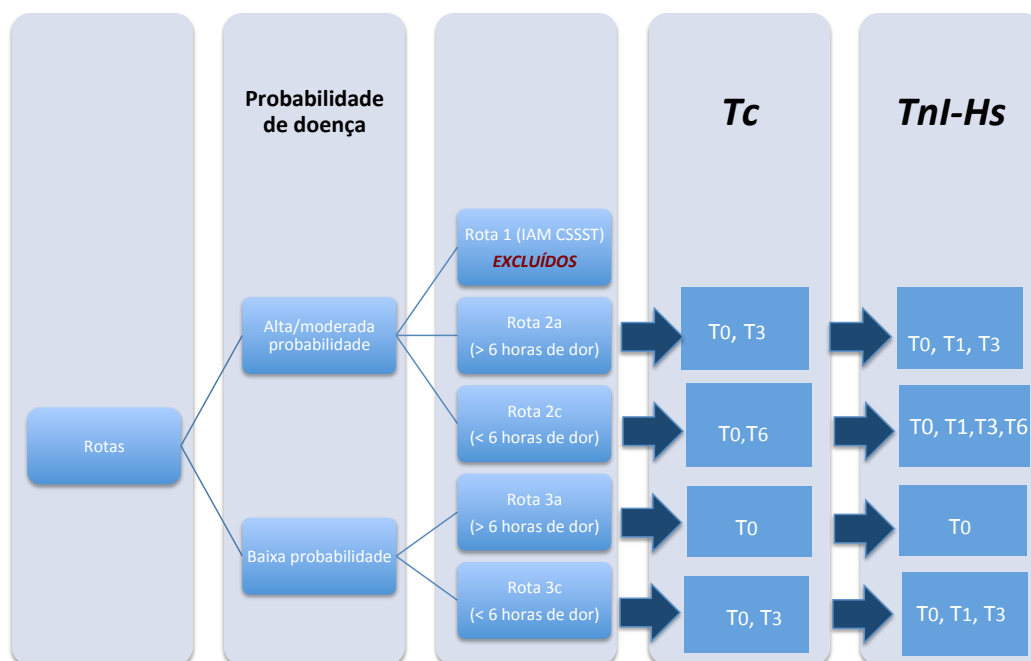


Figura 6- Fluxograma atual de avaliação de dor torácica no Hospital Pro Cardíaco adaptado para o protocolo da pesquisa

Ilustração adaptada de: Gerenciador de Documentos (GED) Protocolo Assssitencial do Hospital Pro Cardíaco.

2.4 Biomarcadores

Os biomarcadores são importantes ferramentas para o diagnóstico, a estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica em doenças cardiovasculares, em especial para doença coronariana.(31, 32) Tradicionalmente, eram mensuradas as enzimas creatinoquinase (CK) total e LDH. Entretanto, atualmente, outros marcadores bioquímicos, constituintes proteicos da célula muscular e sem função enzimática, também têm sido utilizados para este propósito. O conjunto destas macromoléculas liberadas para a corrente sanguínea tem sido denominado de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica. Quando as células miocárdicas são irreversivelmente danificadas, suas membranas celulares perdem a integridade, as enzimas se difundem no interstício e vão para os linfáticos e capilares. Ainda um tema controverso se a

liberação de proteínas é sempre um indicador de lesão irreversível. Existem evidências, em modelos animais, de que a atividade elevada de CK no plasma não ocorre com dano reversível miocárdico, como o induzido por isquemia, mas somente quando a lesão miocárdica é irreversível, como no infarto. Por outro lado, estudos recentes, também experimentais, sugerem que dano miocárdico reversível libera pequenas quantidades de proteínas citoplasmáticas solúveis (incluindo as troponinas solúveis). Após a lesão miocárdica, a cinética dos marcadores depende de diversos fatores: do compartimento intracelular das proteínas, do tamanho das moléculas, dos fluxos regionais linfático e sanguíneo e da taxa de depuração do marcador, mostrado na Figura 7. São estes fatores, em conjunto com as características de cada marcador, que diferenciam o desempenho diagnóstico de cada um para IAM. Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SCA, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido, os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico. Além disso, os mesmos fornecem importantes informações prognósticas, visto que existe uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos a curto e médio prazos (10)¹.

2.4.1 Creatinoquinase, suas isoenzimas e isoformas

A CK-MB já foi o marcador tradicionalmente utilizado, embora tenha diversas limitações conhecidas. Idealmente, a CK-MB deve ser mensurada por meio de imunoensaio para dosagem da sua concentração no plasma (CK-MB massa) em vez da sua atividade. Esta mudança no padrão de aferição se deve, em parte, a estudos que demonstraram maiores sensibilidade e especificidade para IAM com o uso de CK-MB massa. A CK-MB massa apresenta como principal limitação elevar-se após dano em outros tecidos não cardíacos (falsos positivos), especialmente após lesão em músculos liso e esquelético. As subformas da CK-MB surgiu como marcador precoce (menos de 6 horas) de lesão miocárdica. Mesmo com a utilização da dosagem de CK-MB massa, podem acontecer resultados falsos positivos, nos quais a CK-MB é positiva e a troponina é negativa em cerca de 4% dos pacientes. Isto pode ser explicado por trauma, rabdomiólise, convulsões ou miopatias, em que a CK-MB se eleva, mas na maioria dos casos

acontece esta detecção sem causa aparente e a presença de outras moléculas que mitigam a CK-MB, como as moléculas irregulares ou macro CKs.

Nos casos em que a CK-MB está elevada e a troponina está normal, ambas dentro de sua janela cinética, deve-se basear a decisão clínica no resultado da Troponina (10).

2.4.2 Troponinas

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar que não estão presentes no músculo liso. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C. A troponina C é coexpressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada um marcador específico cardíaco. Na última década foram desenvolvidas técnicas de imunoensaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca e troponina I cardíaca. Os novos ensaios para troponinas cardíacas foram comparados com CK-MB massa em diversos estudos. Acredita-se que estes ensaios tiveram duas principais vantagens em relação à CK-MB: maior especificidade para lesão miocárdica, posto que a CK-MB é encontrada em tecidos não cardíacos, e habilidade em detectar pequenas quantidades de lesão miocárdica, não detectáveis pelos ensaios de CK-MB. A maioria dos estudos demonstra que troponinas e CK-MB massa têm sensibilidade semelhante para diagnóstico de IAM nas primeiras 24 horas, sempre ressaltando um número elevado de pacientes com Troponina T e Troponina I anormal entre os pacientes sem infarto. Metanálises demonstraram que Troponina I tem sensibilidade e especificidade clínica para o diagnóstico de IAM na ordem de 90% e 97%, respectivamente. As troponinas cardíacas permanecem elevadas por tempo mais prolongado, portanto, após 24 horas do início dos sintomas. Troponina I e Troponina T são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável, diagnosticada por CK-MB, apresentem troponinas elevadas significando IAM. São escassas as evidências histológicas para definir se este grupo de pacientes tem efetivamente necrose miocárdica. Existe uma tendência, na comunidade científica internacional em se acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal tenham “microinfartos” ou algum grau de necrose. Os dados que auxiliam a resolver este impasse são os vários estudos

prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto, mas com troponinas elevadas, têm um risco maior de óbito e de outros eventos cardiovasculares maiores a curto e médio prazos, semelhantes àquele de pacientes com IAMSSST. Embora as troponinas sejam um importante fator prognóstico de risco, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir o risco de pacientes com SCA. Por outro lado, níveis anormais de marcadores bioquímicos, incluindo as troponinas, não traduzem obrigatoriamente diagnóstico de IAM. Apesar da identificação acurada de necrose miocárdica pelas troponinas, ela não informam as causas de necrose, as quais podem ser múltiplas, incluindo etiologias não coronarianas, como taquiarritmias, trauma cardíaco por intervenções ou acidente de veículo, insuficiência cardíaca, hipertrofia de ventrículo esquerdo, miocardite e pericardite, ou, ainda, condições não cardíacas graves, como sepse, queimadura, falência respiratória, doenças neurológicas agudas, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, toxicidade medicamentosa, quimioterapia para tratamento de câncer e insuficiência renal. Assim, principalmente naqueles casos em que a apresentação clínica não é típica de SCA, devem ser buscadas outras causas de lesão cardíaca relacionadas com aumento de troponinas. As troponinas também têm valor na avaliação de pacientes com alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG) ou com clínica sugestiva de dor anginosa. Pacientes com troponinas elevadas apresentam risco aumentado de eventos cardíacos nos primeiros dias de internação, havendo aparentemente benefício especial de manuseio invasivo nesta população. A maior limitação das troponinas convencionais é sua baixa sensibilidade quando o paciente tem um tempo de início do quadro inferior a 6 horas. Com a introdução das troponinas de alta sensibilidade (TnI-Hs) passou a ser possível a detecção de níveis mais baixos de troponina e em menor tempo após início do quadro isquêmico e consequente menor tempo para detecção do IAM. Enquanto a unidade usada para expressar os valores da troponina convencional é em ng/mL, nas TnT-hs os valores podem ser expressos em ng/L, com poder de detecção 10 a 100 vezes maior que as troponinas convencionais(14).

Nos pacientes que chegam ao serviço de emergência com menos de 3 horas do início do quadro, as TnT-hs são significativamente mais sensíveis que a troponina convencional (Tc) para diagnóstico de SCA, melhorando em 61% o poder

diagnóstico da SCA naquele momento e em 100% se colhido 6 horas após o início do quadro(10).

Entretanto, os Kits da Tnl-Hs podem detectar níveis circulantes dessa troponina na maioria dos indivíduos saudáveis com razoável precisão. Isso tem implicações positivas e negativas para os emergencistas (32). O lado positivo é que, dessa forma, qualquer mínimo dano miocárdico é detectado de forma precoce o que confere maior acurácia ao método (32). Por outro lado, tornou o diagnóstico de IAM mais complicado. Agora, a necessidade da variação dos valores (delta) da Tnl-Hs, ao longo do tempo, são fundamentais para esse diagnóstico(32). Ou seja, é necessário que, além das variáveis clínicas e eletrocardiográficas, seja definido um padrão de incrementos desses valores(32).

2.4.3 Mioglobina

A mioglobina é um marcador muito precoce de necrose miocárdica, precedendo a liberação de CK-MB em 2 a 5 horas. Como é uma molécula pequena, é liberada na circulação dentro de 1 hora após a morte da célula miocárdica, com valores de pico sendo atingidos em 5 a 12 horas. A mioglobina não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, que incluem dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias. Por não ser um marcador cardiospecífico, a principal vantagem deste marcador parece ser a detecção de IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto um valor alterado nas primeiras horas do início dos sintomas não determina definitivamente o diagnóstico de infarto agudo, necessitando de confirmação com outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade precocemente, a mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de infarto (elevado valor preditivo negativo). Embora estes marcadores (CK-MB massa, troponinas e mioglobina) sejam importantes fatores prognósticos de eventos cardíacos a curto e longo prazos, eles não necessitam ser mensurados em conjunto em todos os pacientes com suspeita de SCA(10) ²⁸.

2.4.4 Peptídeo Natriurético

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP), sintetizado principalmente pelos miócitos ventriculares a partir de um precursor, o pro- BNP, é liberado mediante o estímulo

de estiramento de miócitos cardíacos, causando por sobrecarga de pressão ou volume do coração(31). Até o momento, o uso de BNP foi testado para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca(31). Outro uso emergente para o BNP é o diagnóstico e o prognóstico de pacientes com SCA. Há evidência de que existe liberação direta de BNP em resposta a isquemia, mesmo na ausência de necrose miocárdica(31).

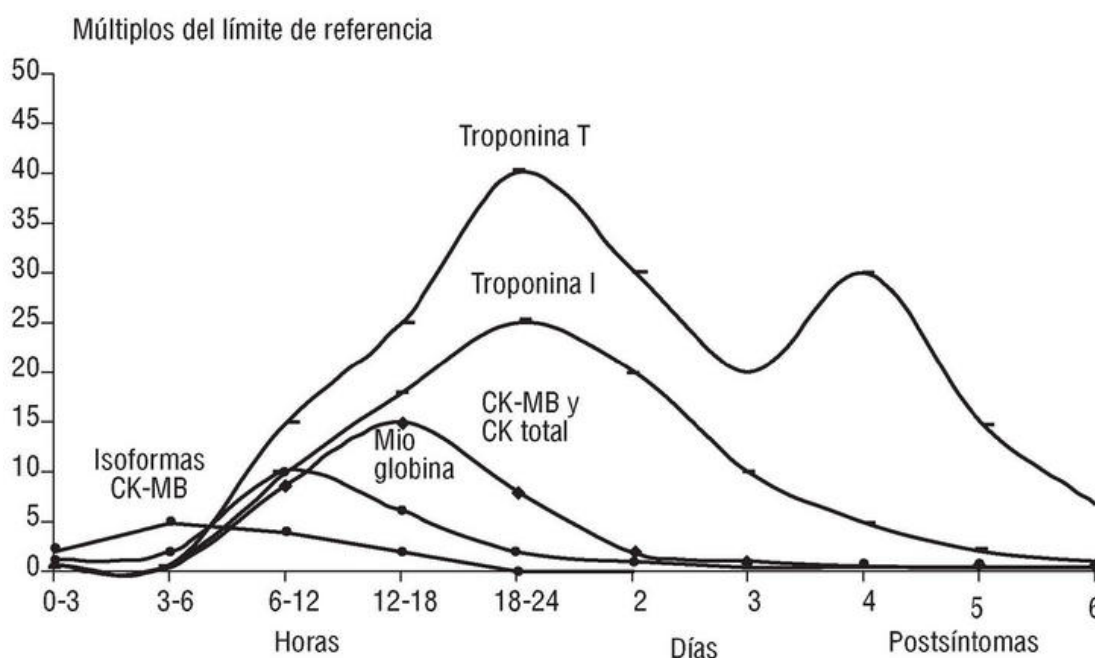


Figura 7- Evolução dos biomarcadores ao longo do tempo

Ilustração adaptada de: [http://www.revvespcardiol.org/es/marcadores-biologicos-necrosis-miocardica/articulo/13049653/\(33\)](http://www.revvespcardiol.org/es/marcadores-biologicos-necrosis-miocardica/articulo/13049653/(33))

2.5 Modelos de algoritmos propostos para avaliação da TnI-Hs

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendam a dosagem da TnI-Hs na admissão e após três horas, com um valor de referência acima do percentil 99 do teste específico (23). Estudos sugerindo que o IAM pode ser diagnosticado muito antes, usando valores de referencia abaixo do percentil 99, levaram a mudança na Europa e à adição da estratégia de rápida exclusão do diagnóstico de IAM após uma hora às diretrizes de IAM SSST ESC 2015, como uma alternativa à abordagem padrão com três horas(34).

Nesse contexto, destacam-se dois algoritmos de avaliação em uma hora para pacientes com suspeita de SCA. O primeiro foi sugerido no BACC Trial

(Biomarkers in Acute Cardiovascular Care)(35) que envolveu 1040 pacientes (idade média de 65 anos, 64,7% homens) que foram admitidos em UE com dor torácica de 19 de Julho de 2013 a 31 de Dezembro de 2014. Foi colhido sangue na admissão, após a primeira hora e após três horas e o IAM diagnosticado de acordo com as Diretrizes da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC)(36), baseando-se em um ensaio de TnI-Hs (Elecys, Roche Diagnostics). Os níveis de troponina I usados para o algoritmo de uma hora foram determinados usando um teste TnI-Hs (Architect *i2000SR*, Abbott Diagnostics)(34).

A precisão do algoritmo de destaque do IAM em uma hora foi comparável à estratégia padrão de três horas tanto para IAM SSST tipo 1 como para todos os IAM SSST(34) como mostra a Tabela 1.

Foram definidas duas estratégias : uma para o diagnóstico chamado (“Rule in”) e outra para a exclusão (“Rule out) Tabela 2.

Para o diagnóstico o paciente deveria ter duas condições: valor de TnI-Hs maior do que 6ng/L com um delta de 12 quando comparado com valor da admissão, somado a avaliação clínica e eletrocardiográfica.

Para a exclusão, o paciente deveria apresentar valores menores ou igual a 6ng/L tanto na admissão como na primeira horas. Caso o paciente não se enquadrasse nessas situações acima, deveria permanecer na UE em observação. Esse estudo será concluído em Dezembro de 2017 e futura publicação.

Tabela 1 – Sugestão de algoritmo de 1H para diagnóstico de IAM SSST- TnI-Hs em 1H > 6ng/L e delta > 12ng/L

Critério para diagnóstico de IAM SSST	VPP- IAM SSST 1	Especificidade- IAM 1	VPP- IAM	Especificidade- IAM
Protocolo de 1 h	82,8 (73,2-90,0)	98 (96,7-98,9)	87 (79,6-92,6)	98 (96,7-98,9)
Protocolo de 3 h	78,6 (69,8-85,8)	96,8 (95,2-97,9)	84,6 (78-89,9)	96,8 (95,2-97,9)

Ilustração adaptada do BACC Trial <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02355457>

VVP- valor preditivo positivo

**Tabela 2- Sugestão de algoritmo para exclusão de IAM SSST
em 1 H- TnI-Hs $\leq$ 6ng/L na 0H E 1H**

Critério para diagnóstico de IAM SSST	VPP- IAM SSST 1	Especificidade- IAM 1	VPP- IAM	Especificidade- IAM
Protocolo de 1 h	99,7 (98,6-100,0)	99,1 (94,9-100)	99 (97,5-99,7)	97,6 (94,1-99,4)
Protocolo de 3 h	100 (98,5-100)	100 (94,9-100)	99,5 (98,1-99,9)	98,8 (95,8-99,9)

Ilustração adaptada do BACC Trial <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02355457>

VVP- valor preditivo positivo

O segundo algoritmo foi publicado no Guideline de IAM SSST da ESC²² onde contempla três imunoinsaos distintos (Elecsys, Architect e Dimension Vista) como mostra a Figura 8. Ele também sugere avaliação em uma hora de permanência na UE, porém para paciente que apresentem, pelo menos, três horas de dor torácica(37).

O valor preditivo negativo para o IAM em pacientes que receberam a liberação precoce (1 hora) foi superior a 98% em várias grandes coortes de validação **REF**. Usado em conjunto com achados clínicos e ECG, o algoritmo 0 h / 1 h pode permitir a identificação de candidatos para o tratamento precoce e também para a conduta ambulatorial. O valor preditivo positivo para IAM naqueles pacientes que cumprem os critérios de internação foi de 75-80% . A maioria dos pacientes com diagnóstico prévio diferente de IAM teve condições que requiseram CAT para o diagnóstico preciso, incluindo a miocardite e o Tako-Tsubo. Os pacientes que não se qualificam para a liberação ou para internação representam um grupo heterogêneo que pode exigir Investigações adicionais se não for identificada uma explicação alternativa para a elevação da TnI-Hs. Uma grande proporção destes doentes pode necessitar de uma nova avaliação de troponina cardíaca de elevada sensibilidade (por exemplo, às 3 h). O CAT deve ser considerado em pacientes com alto grau de suspeita clínica para SCA, enquanto que em pacientes com probabilidade baixa ou intermediária para esta condição, a angiotomografia de

coronárias deve ser considerada. Não são indicados testes diagnósticos adicionais no serviço de emergência quando forem identificadas condições alternativas como a resposta da frequência ventricular rápida à fibrilhação auricular ou emergência hipertensiva.

Tanto para a liberação precoce, como para a internação, duas abordagens alternativas aos algoritmos 0 h / 1 h ou 0 h / 3 h foram adequadamente validadas e podem ser consideradas. Em primeiro lugar, um protocolo de exclusão de 2h combinando a pontuação de risco de trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) com ECG e TnT-Hs na apresentação permitiu uma exclusão segura em até 40% dos pacientes(21). Segundo , Uma estratégia de marcador duplo combinando níveis normais de TnT-Hs juntamente com níveis baixos de copeptina (10 pmol / L) na apresentação mostrou um valor preditivo negativo muito elevado para IAM, levando a necessidade de testes seriados em pacientes selecionados(38, 39). Ao usar qualquer algoritmo, três principais ressalvas se aplicam: algoritmos devem ser usados apenas em conjunto com todas as informações clínicas disponíveis, incluindo avaliação detalhada das características da dor torácica e ECG; em doentes com início muito precoce (por exemplo, dentro de 1 h após o início da dor torácica), o segundo nível de troponina cardíaca deve ser obtido às 3 h, devido à dependência temporal da liberação de troponina; como aumentos tardios da troponina cardíaca têm sido descritos em 1% dos pacientes, deve-se realizar um teste seriado de troponina cardíaca se a suspeita clínica permanecer elevada ou sempre que o paciente desenvolver dor torácica recorrente.

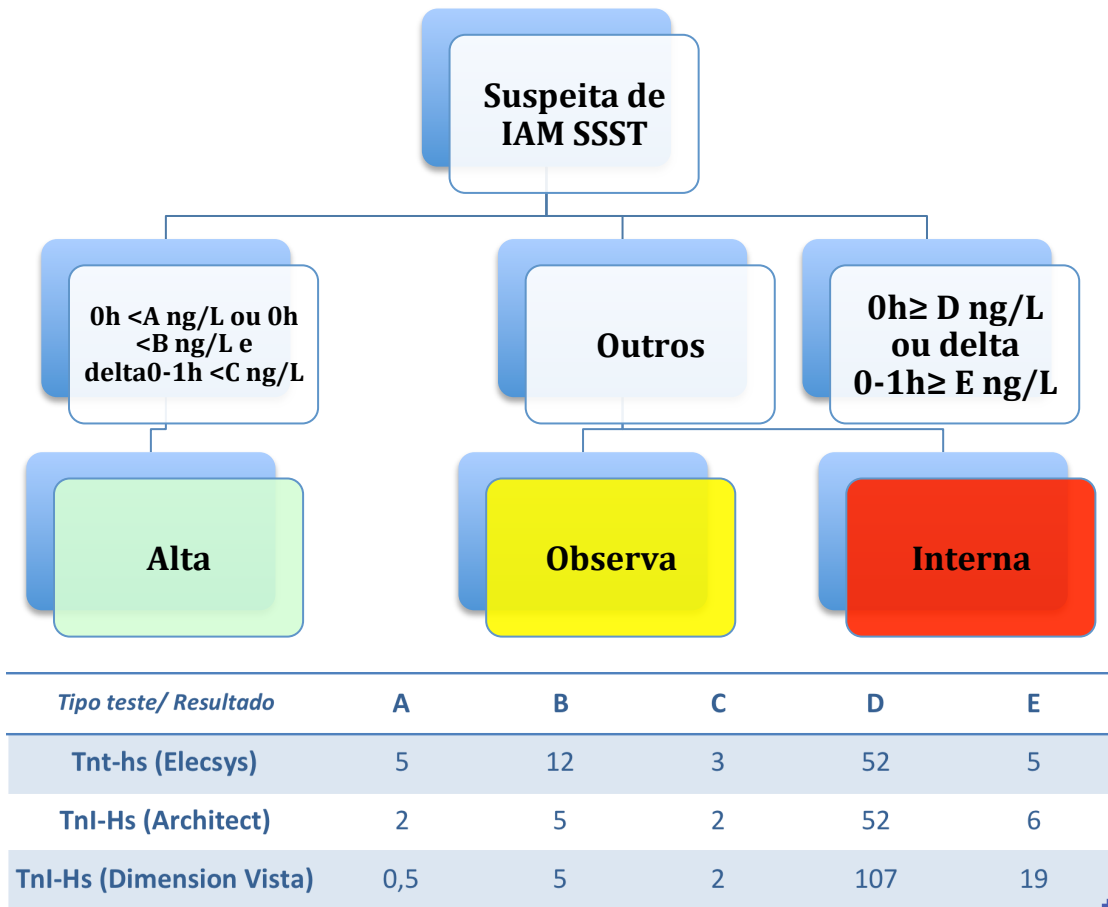


Figura 8- Fluxograma de liberação precoce para IAM SSST

Adaptado do Guideline de IAM SSST da ESC- *European Heart Journal*
doi:10.1093/eurheartj/ehv320 (36)

2.6 Avaliação de Performance dos Biomarcadores

São cinco as principais características de performance dos testes diagnósticos com resultados numéricos: sensibilidade, especificidade, valor preditivo (positivo e negativo), acurácia e razão de verossimilhança (positiva e negativa)(40)

A sensibilidade é a capacidade que um teste tem de discriminar, dentre os suspeitos de uma patologia, aqueles efetivamente doentes, ou, como definido por Galen e Gambino, 1975(41), sensibilidade é “a positividade na doença”. Para a aferição deste parâmetro toma-se uma amostra de indivíduos com diagnóstico estabelecido por testes que envolvam a demonstração do agente etiológico, como no caso de algumas moléstias parasitárias, ou a presença de sinais patognomônicos de uma doença. A porcentagem de positivos resultante chamamos de sensibilidade(41).

A especificidade, por sua vez, é a capacidade que o mesmo teste tem de ser negativo, em face de uma amostra de indivíduos que sabidamente não têm a doença em questão e, como definido por Galen e Gambino, 1975(41), é a “negatividade de saúde”. Para a sua aferição deveriam ser tomados os mesmos cuidados descritos anteriormente. A amostra a ser utilizada é de indivíduos que não apresentem a doença em questão, ausência esta estabelecida por um diagnóstico de certeza(42).

Na prática, porém, os testes de alta sensibilidade e especificidade não atingem o valor de 100%. Um teste com 99% de sensibilidade, por exemplo, deixaria de confirmar a hipótese diagnóstica de um indivíduo dentre 100 efetivamente doentes, conforme a definição acima. Também, um teste com 98% de especificidade, por exemplo, rotularia como doentes dois entre 100 indivíduos que, efetivamente, não o são(42).

Dessa forma, a sensibilidade e especificidade descrevem a proporção do resultado positivo ou negativo em quem, sabidamente está, ou não, doente. Por este motivo é necessário outro exame, considerado como padrão-ouro, na diferenciação entre doente e não doente. Como, na prática, não sabemos quem realmente está doente antes de realizarmos o teste, estas características são de pouco valor clínico. São fundamentais, no entanto, para a avaliação inicial de um novo teste. Como são valores não influenciados pela prevalência da

doença, podem ser utilizados em diferentes populações e, também, para comparar o potencial diagnóstico de testes diferentes. Valores preditivos positivos e negativos contém informações sobre o poder do teste (sensibilidade e especificidade) e da população a ser examinada (prevalência da doença), sendo uma medida de maior utilidade clínica(40).

Por outro lado por serem dependentes da prevalência da doença, não podem ser generalizados para pacientes com perfil diferente daquele do estudo clínico inicial e não permitem a comparação entre diferentes testes diagnósticos(40).

A razão de verossimilhança é a probabilidade de um determinado resultado em alguém com a doença dividida pela probabilidade do mesmo resultado em alguém sem a doença e também pode ser positiva ou negativa(40).

Por tratar-se de uma razão entre a probabilidade de um determinado resultado do teste em pessoas doentes sobre o mesmo resultado em pessoas saudáveis, fornece seu resultado sob a forma de um valor relativo, ou seja, um número sem unidade, permitindo então, sua utilização em fórmulas de cálculo de probabilidade de doença após combinação de testes(40). Outra característica da RV é poder ser utilizada em testes diagnósticos com resultados contínuos. Permite, ainda, o cálculo de tabelas e nomogramas que auxiliam o refinamento diagnóstico, levando-se em consideração características próprias de cada paciente. Sua principal desvantagem é a dificuldade de ser calculado, principalmente em situações clínicas(40).

A acurácia é a probabilidade do teste fornecer resultados corretos, ou seja, ser positivo nos doentes e negativo nos não doentes. Expresso de outra forma é a probabilidade dos verdadeiros positivos e verdadeiros negativos como uma proporção de todos os resultados. Ela é uma característica principalmente utilizada quando se deseja transformar um teste com resultados numéricos contínuos em testes dicotômicos, através da determinação de um ponto de corte(40).

A curva ROC também denominada de *relative operating characteristics curve*, define as características operacionais de um teste com valores numéricos contínuos. Ela é traçada colocando-se no eixo das abscissas (x) as probabilidades de ocorrência de resultados falso-positivos, que também pode ser expresso como 1-especificidade. No eixo das ordenadas (y) colocamos as

probabilidades de ocorrência de resultados verdadeiro-positivos que também podem ser expressos como a sensibilidade do teste para aquele valor. Neste tipo de representação, a área sob a curva define a probabilidade do teste em detectar os verdadeiro-positivos e os verdadeiro-negativos, ou seja, expressa a acurácia do teste. A linha traçada em diagonal, a 45 graus, expressa a acurácia de 50% e significa que o teste é tão bom quanto qualquer escolha ao acaso, como por exemplo, jogar uma moeda tipo cara ou coroa. Na linha arqueada situada à esquerda encontra-se uma acurácia de 85%, que significa que em 85% das vezes em que for utilizado, o teste discriminará os verdadeiro-positivos e os verdadeiro-negativos; isto também significa que em 15% das vezes fornecerá um falso resultado(40) . Figura 9

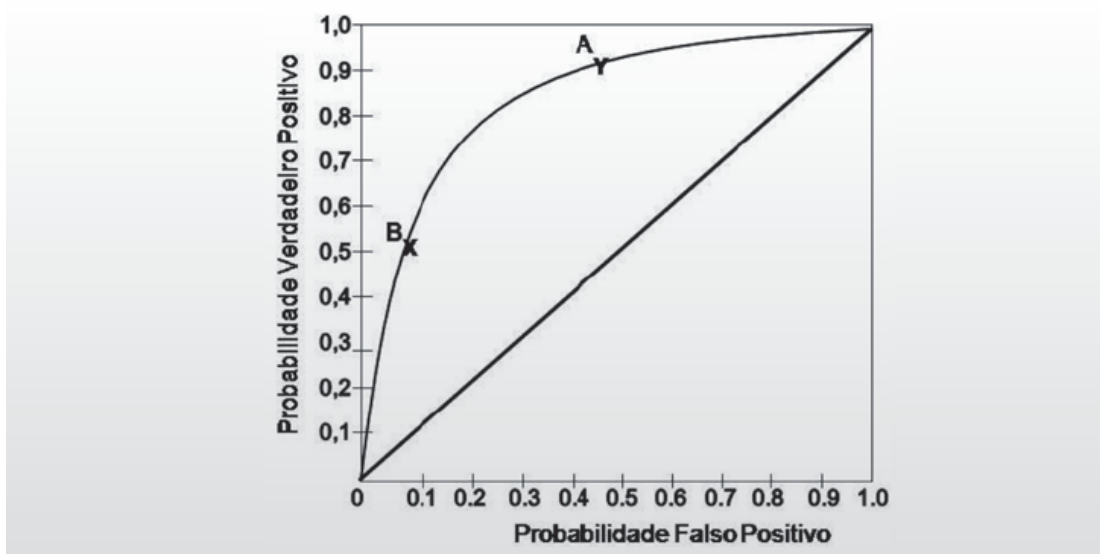


Figura 9- Curva Roc

Ilustração adaptada de: www.blogpercepto.com/2013/11/psicofisica-moderna-ii-teoria-de.html

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral: Mostrar a utilidade da TnI- Hs na tomada de decisão clínica na liberação precoce de pacientes com suspeita de SCA na UE.

3.2 Objetivos Específicos:

3.2.1 Avaliar a associação entre a TnI-Hs e a Tc nos pacientes admitidos com suspeita de SCA na UE.

3.2.2 Demonstrar a acurácia diagnóstica da TnI-Hs para SCA SSST.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento de estudo

É um estudo de coorte, prospectivo, incluindo, consecutivamente, todos os pacientes admitidos na UE do Hospital Pro Cardíaco, no período de Março a Outubro de 2016, que preenchessem critérios institucionais de suspeita de SCA, seguindo as rotas atuais de estratificação. A liberação para o domicílio, atendendo a orientação dessas rotas foi comparado aos resultados da TnT-Hs, com o objetivo de avaliar a segurança da exclusão de SCA, simplesmente por esse biomarcador.

4.2 Critérios de inclusão

Pacientes com idade superior a dezoito anos, apresentando dor torácica, que fossem candidatos a cumprir uma das rotas de dor torácica e que concordem em assinar o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

4.3 Critérios de exclusão

- Paciente apresentando IAMCSST;
- Portador de insuficiência renal em tratamento dialítico;
- Pacientes que apresentem trauma torácico ou que não cumpriram o protocolo de atendimento institucional;
- Pacientes com histórico de IAM ou submetidos a revascularização, seja percutânea ou cirúrgica, nos últimos 14 dias;
- Pacientes portadores de neoplasia terminal.

4.4 Cenário do estudo

O Pro Cardíaco é um hospital terciário, inaugurado em 1959 composto por 106 leitos, localizado na zona sul da cidade do Rio de Janeiro. Esse hospital é referência no atendimento as doenças cardiovasculares, recebendo, em media, 100 pacientes com dor torácica por mês que são alocados nas rotas de dor torácica. Desses 100 pacientes, somente 10% configuram SCA, conforme estatística local.

4.5 Coleta de dados

A coleta de sangue para dosagem da Tc de quarta geração e TnI-Hs foi realizada por técnicos de laboratório em tubos de plástico, com ativador de coágulo e com gel separador através de uma punção em veia periférica. Essas dosagens foram realizadas em diferentes tempos (de acordo com a avaliação do médico seguindo o protocolo de atendimento de dor torácica na UE do hospital. Além da dosagem do biomarcador, o paciente também realiza radiografia de tórax no leito em posição anteroposterior, ECG seriado nos tempos das coletas da Tc e ecocardiograma transtorácico (ECO) com Doppler colorido bidimensional, obrigatório para paciente incluídos na rota 2 e facultativo para a rota 3.

Informações como idade, morbidades e procedimentos realizados, foram coletados em uma ficha clínica (localizada no apêndice) pelo pesquisador responsável. Tanto os dados clínicos coletados, como o material processado no laboratório do próprio hospital foram armazenados no Microsoft Excel (Microsoft Corporation) versão 2016 para posterior análise.

4.6 Protocolo de atendimento

O protocolo de atendimento é composto por três rotas definidas pela probabilidade de SCA : baixa, media e alta. Essa probabilidade de SCA é definida pela idade, presença de comorbidades, ECG e biomarcador (Tc) na chegada na UE, figura 3. Pacientes com supra desnível do segmento ST foram imediatamente direcionados para sala de hemodinâmica e excluídos do presente estudo. Após estabelecida a rota, as dosagens da Tc e da TnT-hs foram realizadas nos tempos de chegada (T0), 1 hora após (T1) , 3 horas após (T3) e seis horas após (T6) de acordo com o protocolo adaptado descrito na Figura 6.

Após a conclusão da rota de avaliação de dor torácica, podemos ter como resultado de SCA não confirmada, com consequente liberação do paciente para domicílio quando:

- o paciente possuir baixa probabilidade para SCA, com resultados de troponinas negativas,
- ECG, normal ou inespecífico (alteração inespecífica de repolarização, bloqueio de ramo pré existente, inversão de onda T assimétrica),

- ECO normal ou sem novas alterações em relação a função do ventrículo esquerdo, pelo método de Simpson e a análise da contração segmentar.

Por outro lado, os pacientes eram internados com o diagnóstico de SCA caso apresentassem essas características:

- Alterações elétrica sugestivas de isquemia (inversão simétrica de onda T, infradesnível do ST > 0,5mm, alteração dinâmica do ECG) e/ou
- Dor torácica típica prolongada (superior a 20 minutos) a despeito do resultado da troponina ele deve manter-se hospitalizado e classificado como angina instável, se troponina negativa.

Nos casos de média a alta probabilidade para SCA, com resultado da Tc negativa, os pacientes, obrigatoriamente realizam uma estratificação funcional ou anatômica. Sendo essa estratificação normal, poderiam ser liberados para seu domicílio.

Sempre que a Tc fosse positiva, o paciente era submetido a cineangiocoronariografia (CAT), salvo contra indicação do seu médico assistente.

4.7 Estratificacao não invasiva

A estratificação não invasiva realizada no hospital após a conclusão de cada rota, principalmente na rota 2, inclui exames adicionais como: ECO de esforço, cintilografia miocárdica e angiotomografia de coronárias. Tanto o ECO como a cintilografia podem ser realizados com prova de esforço ou com estresse farmacológico (dobutamina ou dipiridamol). A realização desses exames é obrigatória somente para os pacientes alocados nas rotas 2, como já citado acima.

4.8 Tecnica Laboratorial

A coleta de sangue a vácuo para obtenção de soro foi realizada com insumos e tubos sem anticoagulante da *Vacurette Greiner Bio-One®* (Austria), para a obtenção de soro os tubos aguardaram a retração do coágulo por até 30 minutos antes da centrifugação por 10 minutos a 1000xg.

As amostras de soro para a determinação da Troponina I foram inicialmente analisadas usando o kit VIDAS TROPONIN I Ultra, cujo princípio é baseado na

associação de método imunoenzimático tipo sanduíche numa etapa com detecção final em fluorescência (ELFA), todas as etapas do teste são automatizadas e foram realizadas na plataforma denominada VIDAS da *bio-Mérieux*® (França) de acordo com as orientações do fabricante.

Para a comparação foi empregado o segundo kit *Dimension*® *TNI* que utiliza um imunensaio com marcação por quimioluminescência homogêneo em sanduíche, analisado no sistema automatizado de química integrada *Dimension*® *EXL* com módulo *LOC/*® de Siemens (Alemanha).

4.9 Classificação dos desfechos

Os critérios para diagnóstico final de IAM são definidos pelo médico que está assistindo o paciente, na emergência, baseado na Terceira Definição Universal de IAM(43) ² e definido pelos exames de imagem acima citados e de acordo com o protocolo institucional.

Para o diagnóstico dos casos suspeitos de SCA, a partir da TnI- Hs, foram aplicadas, nessa população em questão, as estratégias da sociedade europeia de cardiologia, publicada no último Guideline de IAMSSST (36)²³ e a estratégia baseado no BACC Trial (35), ambas já exposta anteriormente.

Como o objetivo desse trabalho é a liberação com segurança dos paciente da UE, não importa se esse paciente foi classificado como IAM ou angina instável, ele precisa ser identificado como não SCA, podendo receber alta hospitalar ou SCA tendo que ficar internado. Logo, se ele obteve comportamento da variação de TnI- Hs compatível com diagnóstico de IAM ou se ele apresentou algum tipo de estratificação como positiva (CAT ou angiotomografia computadorizada com obstrução arterial maior do que 70%, cintilografia miocárdica ou ECO de esforço positivos para isquemia) ele foi classificado como SCA.

4.10 Protocolo sugerido

Durante o andamento do estudo, foi proposto um novo fluxograma de avaliação acelerada (1 hora) para os pacientes que chegaram na UE com queixa de dor torácica.

Para se chegar a esse fluxograma, foi necessário excluir 50 pacientes dos 208, pois esses não tinham valores de Tnl-Hs na primeira hora, seja por falta de coleta ou por fazerem parte da rota 3a, que dosa somente uma troponina na admissão. Também houve a necessidade de se excluir 21 pacientes que ficariam de qualquer forma na UE, seja por características clínicas da dor ou por alteração eletrocardiográfica, onde o valor da troponina não influenciaria na conduta médica. O paciente ficaria de qualquer forma.

Portanto, foram submetidos 137 pacientes a esse novo fluxograma.

Fluxograma proposto: caso paciente tivesse valor de Tnl-Hs menor ou igual a 6ng/L tanto no T0 como no T1 ele receberia alta hospitalar. Caso o valor fosse superior a 6ng/L, teria que se considerar a variação (delta) entre os dois valores. Caso esse delta fosse maior ou igual a 12, paciente receberia diagnóstico de IAM e ficaria internado. Caso o delta fosse inferior a 12 e o valor da Tnl-Hs no T1 fosse inferior a 60ng/L, o paciente receberia alta hospitalar. Caso contrário, ficaria no hospital devido a diagnóstico de IAM, como mostra a Figura 10.

Dessa forma, não há zona de observação, ou interna ou recebe alta médica. Tanto o ponto de corte de 6 ng/L como o valor do delta de 12 foram retirados do protocolo sugerido pelo BACC Trial e o valor de 60 ng/L foi sugerido por observação do comportamento dos resultados da população do estado em questão. Se não tivesse sido colocada essa condição de $T1 \leq 60\text{ng/L}$ quando o delta for ≥ 12 para a liberação correria-se risco de liberar um paciente com IAM para casa. Existiram 2 pacientes que se encaixavam nesse cenário.

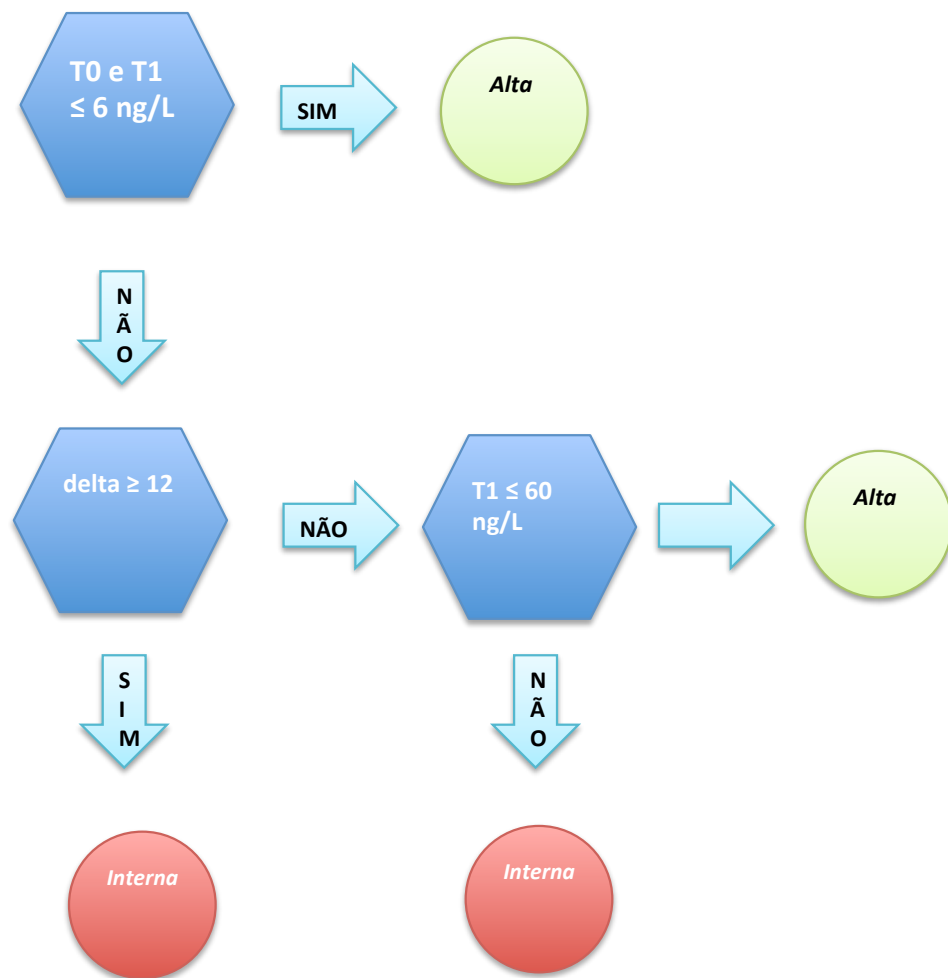


Figura 10- Fluxograma sugerido para liberação em 1 hora de pacientes com suspeita de SCA

4.11 Análise estatística

Após a tabulação dos dados, os mesmos foram descritos a partir do uso de técnicas de estatística descritiva. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências e os percentuais e para as variáveis quantitativas a média, o desvio padrão, as medianas e os intervalos interquartis. As rotas de atendimento foram associadas com os fatores de risco do paciente a partir de técnicas de estatística inferencial. As variáveis categóricas foram associadas através de teste de Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher, e as variáveis numéricas foram comparadas a partir da ANOVA ou Kruskal- Wallis. Os valores da TnT-Hs foram correlacionados linearmente entre si para cada instante de tempo através do teste

de correlação de Spearman. Além disso como forma de verificar se a troponinas de alta sensibilidade é um bom indicador de internação, de infarto agudo do miocárdio e também para a liberação, foram calculadas as curvas ROC para cada instante de tempo, bem como indicadores de performance tais como a área sob a curva, sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de verossimilhança. Para testar a utilidade da TnT-Hs na liberação precoce, foram aplicados dois algoritmos, propostos na Europa, na população em questão. Após esse teste, foi proposto um novo modelo de algoritmo. Foi considerado um nível de significância de 95% para as análises e o software utilizado foi o R 3.3.1.

4.12 Financiamento

Houve doação de 1250 testes da TnT-hs da SIEMENS®, assim como seus reagentes para essa pesquisa, existindo um contrato onde haverá publicação dos dados independentemente de seu resultado.

4.13 Aspectos bioéticos

O estudo foi aprovado pelo Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital Pro Cardíaco com o número 52931716.8.0000.5533 na data de vinte e três de Março do ano de 2016.

Os pacientes só foram alocados nessa coorte mediante a assinatura do TCLE

5. RESULTADOS

Foram recrutados 208 pacientes com suspeita de SCA que chegaram a emergência do Hospital Pro Cardíaco de forma consecutiva de Março a Outubro de 2016.

Nessa população, observou-se que: a média de idade foi 62,5 anos, sendo 52,2% do sexo masculino e 47,7% do sexo feminino, 56,7% dos pacientes eram portadores de HAS, 20,1% DM, 25,9% DAC, 24,7% dislipidêmicos, 12,5% historia familiar positiva, 9,6% obesos, 6% tabagistas, 7% ex-tabagistas, 7,6% os já submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica e 18,2% os submetidos a angioplastia percutânea, como mostra a Tabela 1.

Esses pacientes apresentaram uma mediana do GRACE SCORE de 96 (73-122), representando uma população de risco intermediário para ocorrência de eventos adversos nos primeiros seis meses após SCA. Foi analisado, também, o TIMI SCORE, com mediana de 1 (0-2), correspondendo a risco leve para eventos cardiovasculares. Quando foi analisado o escore para potencial risco de sangramento, o CRUSADE, obteve-se uma mediana de 20 (19-36) o que traduz que essa população apresenta um risco intermediário para eventos hemorrágicos, também apresentado na Tabela 3.

Todos os 208 pacientes foram submetidos a avaliação de dor torácica segundo o critério institucional de rotas. Em relação a distribuição dessas, obteve-se que: 19,2% da população foi alocada na rota 2a, 42,3% na rota 2c, 25,0% na rota 3a e 13,4% na rota 3c, apresentado na Tabela 2. Dessa população de pacientes submetidos a rotas de avaliação de dor torácica na UE, 33,1% foram submetidos a algum tipo de estratificação para DAC, sendo essas nas seguintes formas: 0,48% realizou angiotomografia de coronárias, 1,9% fizeram ECO de esforço, 21,6% foram submetidos a cintilografia miocárdica. Ressalta-se que 6,2% foram submetidos a CAT como estratificação inicial, devido a impressão de maior probabilidade de DAC pelo médico que assistia esse paciente na UE ou por seu médico assistente privado; ou quando o paciente já apresentava Tc positiva na admissão. Entretanto, 0,5% dos pacientes foram submetidos a CAT após uma estratificação funcional.

Já em relação ao eletrocardiograma, foi realizado em 100% dos pacientes, porém somente 3,8% apresentaram alterações sugestivas de isquemia (inversão simétrica da onda T ou infra desnível > 1 mm do segmento ST).

Quanto ao diagnostico final dessa população, obteve-se que 11% foi classificada como SCA SSST e 88% recebeu qualquer outro diagnostico que não SCA (outros) e liberada para casa. Um paciente obteve o diagnostico de hipertensão arterial pulmonar e outro de ponte miocárdica.

A correlção entre os valores de Tc e TnT-hs foi testada na admissão, ou seja no tempo zero (T0) nas rotas de dor toracica, observou-se que na rota 2a essa correlação foi de 0,52 com p valor de 0,000541 e na rota 2c foi de 0,40 com p valor de 0,000091, ambas com correlação moderada entre elas. Quando a correlação entre as troponinas foi feita após três horas de admissão (T3), essa

mantteve-se moderada com os seguintes valores: rota 2a 0,64 com p valor de 0,000091. Nas demais rotas essa correlação não pode ser estabelecida devido aos valores da Tc terem sido zero ou por não ter resultado de TnT-Hs na rota 3a no tempo T0 devido a característica da rota. Entretanto, quando se analisa a correlação entre as troponinas em todas as rotas no T0 observa-se um coeficiente de correlação de 0,35 com valor de p de 0,00000013, sendo uma correlação fraca, porém quando se compara com o tempo de 3 horas- T3 essa correlação passa a ser moderada com valores de 0,48 e p valor de 0,000212.

Depois, foi testada a acurácia diagnóstica entre as troponinas nas rotas 2a e 2c, nos tempos T1 e T3. No T1 da rota 2a observa-se uma especificidade igual a 96,8%, sensibilidade de 71,4%, razão de verossimilhança positiva (RVP) de 22,3 com uma área sob a curva ROC de 0,81. Para a rota 2c foi encontrada uma especificidade de 70%, sensibilidade de 80% e uma RVP de 2,67. Já quando analisa-se o T3, encontra-se para rota 2a uma especificidade de 96,7%, uma sensibilidade de 71,4% e uma RVP de 21,6. Quando para a 2c a especificidade foi de 60,9%, a sensibilidade de 86,7% e a RVP foi de 2,22.

Ao analisar a sensibilidade e especificidade para liberação através dessa troponina na população de um modo geral, sem a estratificação por rotas, no T1 observou-se que a sensibilidade foi de 93,8% e a especificidade de 100% com valor da área sob a curva ROC de 0,986 e intervalo de confiança (CI) (0,968 - 1). Já para o T3 os valores foram os seguintes: sensibilidade de 99,2% e especificidade de 100% com área sob a curva de 0,996 com CI (0,989 - 1).

Uma vez que se tem dois importantes fluxogramas, um recomendado pela ESC e outro oriundo de um importante estudo multicêntrico- BACC Tria(35), ambos já explicitados anteriormente, foram então aplicados na população do presente estudo.

No que diz respeito ao protocolo sugerido pela Diretriz de IAMSSST da ESC em 2015(36) foi encontrado que: 28,7% dos pacientes seriam liberados na primeira hora, 11,2% seriam internados com diagnóstico de IAM e 60% seguiriam em observação. Cabe lembrar que dos 208 pacientes iniciais, houve necessidade de se excluir 50 por falta de resultado de TnT-Hs no T1 ou por parte deles pertencerem a rota 3a (somente coleta de troponina no T0 pelo protocolo institucional).

Quando foi aplicado o segundo fluxograma, sugerido pelo BACC Trial(35), na primeira hora, obteve-se que 6% dos paciente seriam liberados para suas residências, 10,1% seriam internados com diagnóstico de IAM e 82,9% permaneceriam em obeservação hospitalar.

A mesma análise foi realizada, porém no T3 e os resultados foram os seguintes resultados: 12,1% receberiam alta hospitalar após três horas, 10,1% seriam internados com diagnóstico de IAM e 76,2% permaneceriam em observação hospitalar.

Outra análise pertinente se faz quando se compara os desfechos encontrados nos protocolos de uma hora através da Tnl-Hs com o encontrado através do protocolo institucional com a Tc.

No protocolo da ESC encontra-se uma concordância de desfechos onde 42 pacientes seriam liberados e 11 seriam internados, em ambos os protocolos. Porém, 4 pacientes seriam liberados somente pelo protocolo de uma hora (esses ficariam no hospital pelo protocolo institucional) e 7 seriam internados pelo protocolo de uma hora (sendo liberado pelo institucional). Em relação aos que ficaram em observação, 81 receberam alta com o uso da Tc e 15 foram internados.

Já pelo protocolo sugerido pelo BACC Trial, encontra-se concordância de desfechos onde 10 pacientes seriam liberados e 10 seriam internados em ambos os protocolos. Porém, 1 paciente seria liberado somente pelo protocolo de uma hora (esse ficaria no hospital pelo protocolo institucional) e 6 seriam internados pelo protocolo de uma hora (sendo liberados pelo institucional). Em relação aos que ficaram em observação, 112 receberam alta pelo protocolo institucional, através da Tc e 19 foram internados.

Quando foi testado o algoritmo proposto encontrou-se que dos 137 pacientes submetidos a ele 9 receberam diagnóstico de IAM, sendo internados, correspondendo a 13,1%. Já os demais, que totalizaram 119, foram liberados para suas residências, correspondendo a 86,8%. Não houve liberação de nenhum paciente vítima de IAM, quando comparado com o protocolo padrão do hospital com a Tc.

Tabela 3- Características demográficas e clínicas

Variáveis	Sim	Não	Total
Idade (média)	62,5	37,5%	
Masculino	52,2%	47,8%	109
Feminino	47,7%	52,3%	99
HAS	56,7%	43,3%	118
DM	20,1%	79,9%	42
DLPD	24,7%	75,3%	51
DAC	25,9%	74,1%	54
TABAG	6,0%	94,0%	12
Ex TABAG	7,0%	93,0%	15
Hfam +	12,5%	87,5%	26
Obesidade	9,6%	90,4%	20
RVM	7,6%	92,4%	16
PTCA	18,2%	81,8%	38
GRACE	96[73-122]	-	-
TIMI RISK	1[0-2]	-	-
Alt ECG	3,8%	96,2%	8
ECO ESTRESSE	1,9%	98,1%	4
Angio TC	0,5%	99,5%	1
Cintilografia	21,6%	78,4%	45
CAT 1	6,2%	93,8%	13
CAT 2	0,5%	99,5%	1
SCA SSST	12,0%	88%	25
IAM	4,3%	95,70%	9
Outros	83,7%	16,30%	183

Legenda: HAS- hipertensão arterial sistêmica, DM- diabetes mellitus, DPLD- dislipidemia, DAC- doença arterial coronariana, TABAG- tabagismo, Ex TABAG- ex tabagismo, Hfam- História familiar positiva para DAC, RVM-revascularização miocárdica do miocárdio, PTCA- angioplastia percutânea , Alt ECG- alteração dinâmica do eletrocardiograma, ECO estresse- ecocardiograma colorido com estresse físico ou farmacológico, Angio TC- angiotomografia computadorizada de coronárias, CAT1- cineangiotomografia realizada na admissão, CAT2- cineangiocoronariografia realizada após estratificação, SCA SSST- síndrome coronariana aguda sem supra do segmento ST, IAM- infarto agudo do miocárdio.

6. DISCUSSÃO

Quando se compara a população do presente estudo com a dos estudos citados anteriormente, nota-se semelhança entre elas, principalmente com as dos estudos previamente realizados na UD do Hospital Pro Cardíaco(30). Essa população é predominantemente idosa (maior que 70 anos) e com elevada carga de doença. São pacientes, principalmente, diabéticos, portadores de doença coronariana, com passado de angioplastia percutânea e/ou revascularização miocárdica. Essa última informação sugere consistência na análise da população dessa UD, que mesmo ao longo de vinte anos de existência se comporta de forma semelhante, exceto pela importante redução do número de tabagistas e ex tabagistas que se deve, provavelmente, a campanha maciça, tanto por parte dos profissionais de saúde, como dos meios de comunicação para interrupção do tabagismo. Dados do Ministério da Saúde mostram que nos anos de 2006 a 2012 houve uma redução de 20% no número de tabagistas, maiores que dezoito anos, no Brasil (44).

Quando se estratifica a população do presente estudo por rotas de atendimento à dor torácica (2a, 2c, 3a e 3c), observa-se que a população da rota 2a, principalmente, apresenta idade mais elevada, maior percentual de comorbidades e apresenta GRACE mais alto, caracterizando-se como uma população de maior risco para eventos coronarianos, o que já era esperado. Se for feita uma comparação rápida dessa população com a do BACC e do ADAPT observa-se que no presente estudo tem-se 81% de HAS (contra 70% no BACC e 52,1% no ADAPT) ,36% de diabéticos (contra14,5% no BACC e 14,4% no ADAPT) e 56,8% de portadores de DAC (contra 33,8% no BACC e 21%). Provavelmente, isso se deve ao Pro Cardíaco ser um hospital, visto como, de referencia para paciente com patologias de etiologia cardiovascular.

Porém, um dado não esperado foi o encontrado em relação a acurácia da TnI-Hs quando avaliada pelas rotas. Ela apresentou tanto sensibilidade como especificidade mais elevadas na rota 2a. O que faz pensar em ser um excelente biomarcador para pacientes mais graves e com pouco tempo de início da dor torácica (menos de 6 horas). Esse é o paciente que mais se tem receio em liberar da UE. Dessa forma, esse dado sugere tranquilidade em aceitar esses protocolos

acelerados como parte da tomada de decisão clínica (sempre somando ao exame físico, história clínica e ECG).

Ainda em relação a acurácia da TnI-Hs, nota-se que ela é tão boa em 1 hora como em 3 horas, o que faz pensar em realmente usá-la para a liberação precoce dos pacientes. O já tinha sido sugerido pelo BAAC Trial e confirmado pelo presente estudo.

Porém, ao analisar o desempenho dos protocolos de uma hora na população em questão, observou-se que eles foram pouco eficientes em liberar, precocemente, os pacientes. Quando é realizada a comparação entre percentuais de pacientes que receberam alta hospitalar nota-se que quando aplica-se o protocolo sugerido pela ESC e pelo estudo BACC na população do presente estudo, encontra-se que somente 28,7% (ESC) e 6% (BACC) dos pacientes receberiam alta após uma dosagem de TnI-Hs. Enquanto que na população do BACC 41,2% seriam liberados nessa circunstância. Seriam deixados em observação hospitalar 82,9% quando aplicado a população estudada, sendo quase a metade desse valor encontrada na população do BACC. Duas possíveis explicações para essa discrepância de resultados seria inicialmente o número reduzido da população que foi estudada recentemente, uma vez que o BACC, por exemplo, recrutou 1045 pacientes. Uma outra explicação poderia ser pela característica de maior gravidade da população em questão, fazendo com que um número maior de pacientes necessitassem permanecer por um tempo maior para a definição de seu resultado.

Entretanto, quando se analisa o desfecho internação, os valores são semelhantes tanto na população do BACC como quando esse protocolo é aplicado na população desse estudo (11,9% contra 10,1% respectivamente).

Cabe lembrar que nenhum dos dois algoritmos (BACC e ESC) está, efetivamente, sendo aplicado na prática clínica, apesar do BAAC ter sido testado nas populações de dois grandes estudos ADAPT (21) e APACE(3, 45).

Como o desempenho, principalmente, no que tange a liberação dos pacintes na coorte estudada, não foi como se esperava, foi proposto um novo algoritmo e testado nessa população. Quando analisa-se seus resultados observa-se que a taxa de internação é semelhante 13,1% e a taxa de pacientes liberados foi de 86,8%, muito superior a dos estudos anteriores e superior ao da população em questão quando aplicou-se os protocolos desenvolvidos na Europa.

Quando comparado com o protocolo da instituição através da Tc, teria-se o diagnóstico de 9 pacientes com IAM (a metade do obtido pelo protocolo sugerido) e a liberação 128 pacientes (contra 119 obtida no protocolo sugerido).

Em relação a um número maior de diagnóstico de IAM, já era esperado que acontecesse, por esse teste ser mais sensível e com melhor desempenho para o diagnóstico do que para a exclusão, como mostrado no item dos resultados.

Porém, o que se tem que avaliar é o acompanhamento dos 9 pacientes que foram liberados do hospital pelo protocolo institucional e diagnosticados como IAM pelo protocolo sugerido. Será que tiveram eventos cardiovasculares nos meses seguintes?

Cabe lembrar, que nesse protocolo, não há período de observação. Ou seja, o paciente interna ou é liberado. O potencial de liberação é, sem dúvida, um dado que chama a atenção de forma positiva, deixando uma esperança de um protocolo muito eficaz para uma população idosa e com elevada carga de doença. Porém, necessita ser testado em outras populações para então poder ser validado. Trata-se, até o momento, de uma sugestão a ser estudada posteriormente.

6.1 Limitações do estudo

Esse estudo foi realizado em um único centro de saúde, em uma emergência de um hospital privado, onde há interferência do médico assistente na conduta do paciente – protocolo institucional nem sempre é respeitado.

Trata-se de um centro de referência em cardiologia e, dessa forma, existe uma tendência maior a receber pacientes com suspeita de doença coronariana, mais idosos e com um maior número de comorbidades.

Houve uma perda significativa de pacientes que não tiveram sua TnI-Hs colhida.

Outra limitação seria o número pequeno da população e, também, um pequeno número de casos diagnosticados de IAM.

O diagnóstico de SCA foi realizado por apenas um médico, não havendo adjudicação.

7. CONCLUSÃO

A utilização da TnI-Hs permite uma liberação precoce dos paciente admitidos na UE quando comparado com o protocolo institucional vigente.

Há uma associação de correlação moderada entre a TnI-Hs e a Tc.

A TnI-Hs mostrou ter uma acurácia boa diagnóstica especialmente na rota 2a.

.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart*. 2005;91(2):229-30.
2. Six AJ, Cullen L, Backus BE, Greenslade J, Parsonage W, Aldous S, et al. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol*. 2013;12(3):121-6.
3. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1242-9.
4. Cullen L, Greenslade JH, Than M, Brown AF, Hammett CJ, Lamanna A, et al. The new Vancouver Chest Pain Rule using troponin as the only biomarker: an external validation study. *Am J Emerg Med*. 2014;32(2):129-34.
5. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*. 2015;101(13):1041-6.
6. Body R, Carley S, McDowell G, Pemberton P, Burrows G, Cook G, et al. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule for suspected cardiac chest pain: derivation and external validation. *Heart*. 2014;100(18):1462-8.
7. Braunwald E. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. 2000.
8. Brasil. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País 2011 [Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>].
9. Ladenson JH. Troponin I, the story. *Clin Chem*. 2010;56(3):482-3.
10. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
11. Nicolau JC. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007)- Atualização 2013/2014. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014;102.
12. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordonez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med*. 2016;68(1):76-87 e4.
13. Stevens JW. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *ResearchGate*. 2013.
14. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(24):2684-93.
15. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9):868-77.

16. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
17. Lipinski MJ, Baker NC, Escarcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169(1):6-16 e6.
18. Corsini A, Vagnarelli F, Bugani G, Bacchi Reggiani ML, Semprini F, Nanni S, et al. Impact of high-sensitivity Troponin T on hospital admission, resources utilization, and outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(2):148-57.
19. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
20. Al-Saleh A, Alazzoni A, Al Shalash S, Ye C, Mbuagbaw L, Thabane L, et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2014;2(3):E199-207.
21. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.
22. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(10012):2481-8.
23. 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 the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016;17(10):831-72.
24. Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, Al Khalaf M, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess*. 2013;17(1):v-vi, 1-188.
25. Teich V. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Revista Brasileira de Cardiologia*. 2011:85-94.
26. Ribeiro AL. The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):83-4.
27. Ramires JAF. Insuficiência coronariana aguda. *Revista Brasileira de Medicina*. 2003;60:415-28.
28. Clare CM. A Importancia da Avaliacao da Dor Toracica na Insuficiencia Coronariana em Unidade de Dor Toracica. *Revista SOCERJ*. 1999;XII:377-81.
29. Raymond Bahr, MD, FACC: The Man Behind the Early Heart Attack Care Education Program and SCPC Accreditation 2016 [Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/11/29/10/39/raymond-bahr-md-facc-the-man-behind-the-early-heart-attack-care-education-program-and-scpc-accreditation>].

30. bassan r. unidades de dor toracica. uma forma moderna de manejo de paciente com dor toracica na sala de emergencia. Arq Bras Cardiol. 2002;79:196-202.
31. Azevedo Jcd. Associacao de BNP com Isquemia na Cintilografia Miocardica e Morte em Pacientes da unidade de Dor toracica. Arq Bras Cardiol. 2015:16-23.
32. Daniels LB. Uso da Troponina de Alta Sensibilidade para Diagnosticar Infarto Agudo do Miocardio. Revista Brasileira de Cardiologia. 2013:324.
33. Bel MS. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica [Available from: <http://www.revespcardiologia.org/es/marcadores-biologicos-necrosis-miocardica/articulo/13049653/>].
34. Janela de uma hora para excluir o diagnóstico de IAM com dosagem de troponina ultrasensível 2016 [Available from: <http://portugues.medscape.com/verartigo/6500311>].
35. PD Dr. Dirk Westermann. Biomarkers in Acute Cardiac Care (BACC) 2015 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02355457?term=Biomarkers+in+Acute+Cardiovascular+Care&rank=4>].
36. 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 the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
37. Braunwald. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine 10th.
38. T K. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. 2010 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447532>].
39. Mockel M. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. 2015.
40. Negro GMBD. Sensibilidade, especificidade e eficiencia de alguns testes sorologicos na paracoccidiomicose. Rev Inst Med tropS Paulo. 1991;33.
41. Gambino SR. Beyond Normality: Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnoses 1976.
42. Guimaraes MCS. Exames de Laboratorio: Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo. Revista da Sociedade Brasileira de medicina tROPICAL. 1985:117-20.
43. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFFtRoMI, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007;116(22):2634-53.
44. brasil. indice de fumantes no brasil cai 20% nos ultimos seis anos 2013 [Available from: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2013/12/numero-de-fumantes-no-brasil-cai-20-em-seis-anos-diz-estudo.html>].
45. Christian Müller. Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation (APACE) Study (APACE) 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470587?term=Advantageous+Predictors+of+Acute+Coronary+Syndrome+Evaluation&rank=1>].

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA

O USO DA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDADE PARA EXCLUSÃO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA NA SALA DE EMERGÊNCIA

Investigadora Principal

Drª Ana Amaral Ferreira Dutra

Informações

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Antes de assinar o termo de consentimento para a sua participação, por favor, leia com atenção a todas as informações. Tire qualquer dúvida com o médico ou a equipe médica que lhe apresentou o estudo. Eles serão capazes de responder todas as suas questões.

Descrição Geral da Pesquisa

O(a) senhor(a) está sendo atendido(a) no setor de Emergência do Hospital Pró-Cardíaco. Estamos estudando sobre o Infarto do Coração, e essa doença tem se tornado uma das maiores causas de morte no Brasil e no Mundo.

Já realizamos um método (protocolo) de atendimento para esta doença aqui e em outros países. Os métodos utilizados atualmente necessitam que o paciente permaneça pelo menos seis horas em observação para que possa ser liberado caso o resultado seja negativo.

Este Estudo está sendo realizado para validarmos, para nossa população, um novo exame que permita esta liberação, com segurança, na metade do tempo.

Procedimentos do Estudo

O Estudo está com início previsto para Abril de 2016, e o término em Julho de 2016, onde todos os pacientes com queixa de Dor no Peito ou Suspeita de Infarto do Coração que chegar na Emergência do Hospital Pró-Cardíaco serão convidados a participar.

RUBRICA DO PESQUISADOR _____ RUBRICA DO PACIENTE _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão de 01/10/2015

Estudo: "O Uso da Troponina de Alta Sensibilidade para Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência".

Página 1 de 5

Não haverá nenhuma mudança em seu tratamento atual já realizado pela Emergência, inclusive a sua liberação para casa.

Esse Estudo avaliará a segurança deste novo exame comparado ao atual. Para isso será colhido um volume adicional de sangue de apenas 5 ml a partir da mesma picada da agulha realizada para coleta de exames de rotina. Eventualmente poderá ocorrer uma coleta extra de sangue de acordo com o tipo de tratamento padrão em que você foi designado.

O senhor (a) também receberá um contato telefônico por até 3 meses para coletarmos informações a seu respeito.

Riscos Inconvenientes

As coletas de sangue serão feitas concomitantemente com as retiradas de sangue para os exames laboratoriais de rotina para o acompanhamento da sua doença, não aumentando o risco para o senhor(a).

Caso ocorra uma coleta extra, o método utilizado é igual, assim como os riscos.

Suas complicações, apesar de raras, que podem ocorrer são: inchaço, sangramento, vermelhidão e infecção no local da espetada da agulha.

Benefícios

Entendemos que a exclusão rápida e segura da doença (Infarto do coração) pode trazer benefícios para o senhor(a), possibilitando uma significativa redução do tempo de permanência em uma unidade de Emergência, retornando para sua residência com segurança.

Participação Voluntária

O(a) senhor(a) é livre para participar ou desistir do estudo em qualquer momento, simplesmente comunicado ao seu médico. Se o(a) senhor(a) decidir não participar do projeto, o(a) senhor(a) vai receber o diagnóstico e tratamento normais para o seu problema. A qualidade do atendimento que o(a) senhor(a) vai receber não depende da sua escolha.

O(a) senhor(a) será informado de qualquer nova descoberta que aconteça que possa influenciar sua decisão de ficar ou não no estudo.

O(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida quanto ao estudo ou aos seus direitos como participante de uma pesquisa, o(a) senhor(a) pode perguntar à equipe que lhe apresentou o projeto.

RUBRICA DO PESQUISADOR _____ RUBRICA DO PACIENTE _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão de 01/10/2015

Estudo: "O Uso da Troponina de Alta Sensibilidade para Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência".

Compensação

Assinando esse consentimento, o(a) senhor(a) não desiste de nenhum de seus direitos. Além disso, o(a) senhor(a) não libera os investigadores de suas responsabilidades legais e profissionais no caso de alguma situação que lhe prejudique.

Confidencialidade

Qualquer informação relacionada a esse projeto com respeito ao(à) senhor(a), como história médica, exame físico, resultados de laboratório, serão mantidos em segredo e apenas as pessoas autorizadas terão acesso. Representantes do comitê de ética também podem ver seu prontuário.

Todos os dados médicos sobre o seu caso serão analisados junto com os dados dos outros participantes, mas o seu nome e nenhuma outra forma de identificação vai aparecer nesses arquivos. Os resultados do estudo podem ser publicados, mas sua identidade não será revelada.

Custos Adicionais e Ressarcimento

Sua participação no estudo não acarretará em custos adicionais ao tratamento regular que teria para esta patologia. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Questões e Informações

O Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco revisou os objetivos e a conduta proposta do estudo, e concedeu uma aprovação favorável sobre o mesmo.

No caso de quaisquer questões quanto ao estudo o sr(a), poderá contatar o Dr^a Ana Amaral Ferreira Dutra, responsável pela condução do estudo na instituição. O sr(a) também poderá contatar caso necessite a Dr. Alfredo Potsch, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Caso novas informações se tornem disponíveis durante o curso do estudo que possam afetar sua disposição em participar você será informado sobre este fato.

RUBRICA DO PESQUISADOR _____ RUBRICA DO PACIENTE _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão de 01/10/2015

Estudo: "O Uso da Troponina de Alta Sensibilidade para Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência".

Telefones para Contato:

Médica Principal do Estudo: Dr^a Ana Amaral Ferreira Dutra

Outros Médicos do Estudo: Drs. Marcelo Garcia, Marcelo Rivas, Adriano Veloso e Maximiliano Freire Dutra.

Número de Telefone: 21 2131.1503

Número de Telefone para emergências e contato 24h: 21 9 9142.1044

Endereço: Rua Dona Mariana, 219 – Botafogo – Rio de Janeiro/RJ – CEP 22280-020

Nome do CEP: Comitê De Ética e Pesquisa Em Seres Humanos do Hospital Pró-Cardíaco

Telefone: 21 3289.3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Endereço: Rua Voluntários da Pátria, 435 - 8º andar – Botafogo – CEP: 22270-005 - Rio De Janeiro/RJ

Horário de funcionamento: Segunda a Sexta Feira das 09h às 16h

Li este documento / seu conteúdo foi explicado para mim. Entendi o objetivo e o que acontecerá comigo neste estudo. Forneco voluntariamente meu consentimento para participar deste estudo, conforme descrito neste documento. Compreendo que receberei uma via original deste termo de consentimento assinado e datado, e tanto eu como o investigador devemos rubricar todas as páginas deste documento. Ao assinar este termo não desisti de qualquer direito que eu terei como participante de um estudo de pesquisa, inclusive de indenização.

Nome do Participante de Pesquisa

Assinatura

_____/_____/_____
Data¹

REPRESENTANTE LEGAL

Confirmo que as informações contidas no termo de consentimento foram precisamente explicadas a mim/participante da pesquisa e compreendidas por mim/participante da pesquisa e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim/participante da pesquisa.

Nome do representante legal

Assinatura

_____/_____/_____
Data¹

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão de 01/10/2015

Estudo: "O Uso da Troponina de Alta Sensibilidade para Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência".

APÊNDICE B - Ficha clínica de coleta de dados



FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome : _____
Idade: _____
Data de nascimento: _____
Telefone: _____
Atendimento: _____
Data e hora de admissão hospitalar: _____
Data e hora de alta hospitalar: _____
Diagnóstico de alta hospitalar: _____

Fatores de risco:

☐ HAS ☐ RVM ☐ HF +
☐ DM ☐ PTCA
☐ DLPD ☐ Tabagismo ou ☐ ex tabagista
☐ DAC ☐ obesidade

Escores de risco:

TIMI _____ PA= _____
GRACE _____ FC= _____
CRUSADE _____
KILLIP _____

Rota alocada

☐ Rota 2 a ☐ Rota 3 a
☐ Rota 2c ☐ Rota 3 c

Valor da troponina convencional

T0 _____
T3 _____
T6 _____

Valor da troponina Hs

T0 _____
T3 _____
T6 _____

Dados laboratoriais

HT _____
Hb _____
Ur _____
Creat _____

Ecocardiograma:

☐ Função VE normal
☐ Disfunção moderada do VE
☐ Disfunção grave do VE
☐ Alteração segmentar nova

Estratificação:

☐ SIM
☐ Eco estresse
☐ Cintilografia miocárdica
☐ Angio tomografia de coronárias
☐ Cateterismo
☐ NAO

APÊNDICE C - Carta de doação do kits da TnI-Hs

SIEMENS

Setor Healthcare

A/c: Comitê de Ética do Hospital Pró-Cardíaco

Nome Douglas Ferraz
Setor Healthcare
Telefone (011) 3908-3409
Celular (011) 94366-7385
E-mail douglas.ferraz@siemens.com
Internet www.siemens.com
Referente a Doação de Kits Troponina I Ultra Sensível
Data 07/01/2016

Prezada Comitê de Ética e Dra. Ana Amaral,

- Vimos através desta carta, afirmar que a Siemens irá fornecer, às suas próprias custas, reagentes e consumíveis (coletivamente os "produtos"), conforme quantidades suficientes para o teste estabelecido no Protocolo dos Projetos de pesquisa denominado "O Valor da Troponina de Alta Sensibilidade na Exclusão de Síndrome Coronariana Aguda na Sala de Emergência" e "Comportamento das Troponinas de Alta Sensibilidade Comparadas com Cintilografia Miocárdica na Síndrome Coronariana Aguda":

CODIGO	PRODUTO	QUANTIDADE
10464525	REAGENTE TNI FLEX (DIM EXL)	9 CAIXAS de 144T = 1296 testes
10464336	CALIBRADOR LOCI TNI (DIM)	2 CAIXAS

As dosagens serão realizadas no equipamento DIMENSION EXL instalado no laboratório DASA – Hospital Pró-Cardíaco pela equipe do próprio laboratório.

Colocamo-nos à disposição de V.Sa., para esclarecer quaisquer dúvida.



Douglas Ferraz
Gerente de Produtos
Siemens Healthcare

Siemens Healthcare

Endereço:
Av Mutinga, 3800
05110-902 São Paulo-SP, Brasil
Telefone (+55 11 3908-3409)

APÊNDICE D - Características demográficas por tipo de rota

Variáveis	Rota 2a	Rota 2c	Rota 3a	Rota 3c	Valor p	Teste
Masc	65%	51,10%	51,90%	39,3%	0,2089	Qui-Quadrado
Idade	69,24 (12,03)	65,95 (13,87)	53,42 (16,03)	55,85 (17,53)	<0,001	Anova
HAS	81,10%	77,80%	38,90%	45,80%	<0,001	Qui-Quadrado
DM	36,10%	28,40%	83%	12,50%	0,0127	Exato de Fisher
DLPD	43,20%	28,40%	13,90%	33,30%	0,0496	Qui-Quadrado
DAC	56,80%	33,30%	8,30%	8,30%	<0,001	Exato de Fisher
Tabag	5,40%	8,60%	8,30%	4,20%	0,8858	Exato de Fisher
Ex Tabag	8,10%	12,30%	2,80%	4,20%	0,3806	Exato de Fisher
Hfam +	21,60%	17,30%	11,10%	0%	0,0628	Exato de Fisher
Obesidade	16,20%	13,60%	5,60%	4,60%	0,3349	Exato de Fisher
RVM	13,50%	12,30%	2,80%	0%	0,1051	Exato de Fisher
PTCA	35,10%	27,20%	0%	8,30%	<0,001	Exato de Fisher
GRACE	111[91,5-124,5]	98,5[77-125]	85[65-105,5]	88[70-115]	0,0097	Kruskal-Wallis
TIMI RISK	2[2-3]	2[1-3]	0[0-1]	0[0-1]	<0,001	Kruskal-Wallis

¹ Nicolau JC, et al, Dietrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) – Atualização 2013/2014 Arq Bras Cardiol 2014; 102(3 Supl.1):1-61

² Thygesen K, Alpert JS and White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. <http://circ.ahajournals.org/> by guest on June 14, 2015