

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**O USO DOS BIOMARCADORES SÉRICOS ASSOCIADOS AO
SCORE TIMI DE RISCO PARA O PROGNÓSTICO DAS
SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS**

TESE DE DOUTORADO

EULER ROBERTO FERNANDES MANENTI

Porto Alegre

2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**O USO DE BIOMARCADORES SÉRICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
ESCORE TIMI DE RISCO PARA O PROGNÓSTICO DAS SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDAS**

EULER ROBERTO FERNANDES MANENTI

ORIENTADOR: PROF^a. DR^a. CARISI POLANCZYK

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS BODANESE

*Tese de Doutorado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção do título de Doutor.*

Porto Alegre

2004

M274u **Manenti, Euler Roberto Fernandes**

O uso de biomarcadores séricos e sua associação com o escore TIMI de risco para o prognóstico das síndromes coronarianas agudas / Euler Roberto Fernandes Manenti; orient. Carisi Polanczyk. Porto Alegre: UFRGS, 2004.
122.: il. táb.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares..

1. MARCADORES BIOLÓGICOS/SANGUE. 2. PROGNÓSTICO. 3. RISCO. 4. MEDIÇÃO DE RISCO. 5. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO. 6. INDICADORES DE SAÚDE. 7. SÍNDROME CORONARIANA AGUDA. 8. CORONARIOPATIAS. 9. ARTERIOSCLEROSE CORONÁRIA. 10. INFARTO DO MIOCÁRDIO. 11. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 12. ESTUDOS DE COORTES. I. Polanczyk, Carise. II. Título.

C.D.D. 616.136
C.D.U. 616.127-005.8(043.3)
N.L.M. WG 300

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia/Bibliotecária
CRB10/196

DEDICATÓRIA

A Maria Angélica, minha companheira de sempre, com quem comemoro neste ano nossas Bodas de Prata.

Aos meus filhos Carlo e Caetano, amigos e parceiros do dia-a-dia.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. Dra. Carisi Polanczyk pela eficiente orientação nas várias etapas da elaboração desta Tese de Doutorado.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese, Diretor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS, pela amizade, companheiro, grande incentivador e facilitador deste trabalho.

À Suzi Camey, Professora Assistente de Estatística da UFRGS, pela competente e pronta ajuda nas análises dos dados.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, na pessoa de sua coordenadora, Profa. Nadine Clausell, pela acolhida e pelo aprendizado.

Ao Hospital São Lucas da PUCRS, em nome do Bel. Leomar Bammann, Diretor Geral e Administrativo do Hospital São Lucas da PUCRS e Dr. Marco Antonio Goldani, Diretor Médico do Hospital São Lucas da PUCRS, por possibilitar a realização deste trabalho na Unidade de Tratamento Coronariano.

Aos Residentes do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS, em especial a Dra. Franca Angeli, pela ajuda na coleta de dados e ao Dr. Pablo Neri e Daniel Silveira pela pronta ajuda na revisão deste material.

Às acadêmicas da Faculdade de Medicina, Luciana Carrion e Carolina Presotto, pela colaboração no seguimento dos pacientes.

À Jacqueline Piccoli, pela elaboração do Banco de Dados.

Aos plantonistas da Unidade de Tratamento Coronariano do Hospital São Lucas da PUCRS, companheiros de trabalho diário, especialmente a Dra. Ana Claudia do Amaral, Dra. Telma Yatudo, Dra. Luciana Prestes e Luciane Facchi pelo desenvolvimento da rotina da unidade e a manutenção cuidadosa dos Bancos de Dados.

Ao Dr. Rafael Rech, pelo trabalho junto ao Banco de Soro e de DNA dos pacientes com síndrome coronariana aguda.

À Rosa Homem, secretária do Serviço de Cardiologia, pela grande ajuda na formatação desta tese. Agradeço seu trabalho diário junto a Residência Médica de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Às bibliotecárias Rosária Geremia e Silvia Seelig pela cuidadosa revisão bibliográfica.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	03
AGRADECIMENTO ESPECIAL	04
AGRADECIMENTOS	05
LISTA DE ABREVIATURAS.....	08
1. BASE TEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA	10
A relevância social da doença arterial coronariana.....	11
Definições e Classificações das Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)	11
Fisiopatologia das SCA.....	15
História Natural e Determinantes Prognósticos na SCA	18
O Escore de Risco TIMI	23
Marcadores Sorológicos	24
Marcadores de Necrose Miocárdica.....	25
Proteína C Reativa (PCR).....	29
CD40 Ligante	33
Peptídeos Natriuréticos	34
Referências Bibliográficas.....	40
2. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	54
Resumo.....	56
Introdução	58
Pacientes e Métodos.....	60
Resultados	64
Discussão	68
Conclusões	74
Tabelas	75
Figuras	79
Referências Bibliográficas.....	84
3. ARTIGO EM INGLÊS	89
Abstract.....	91
Introduction	93
Methods	95
Results	99
Discussion.....	103
Conclusions	108
Tables	109
Figures	113
References.....	118
ANEXOS	123

LISTA DE ABREVIATURAS

AI	Angina instável
AI pós IAM	Angina Instável pós Infarto Agudo do Miocárdio
ANMCO	<i>Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri</i>
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B (do inglês <i>Brain Natriuretic Peptide, Peptídeo Natriurético Cerebral</i>)
CAPTURE	<i>The Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standart treatment</i>
CD40L	CD40 ligante
CK	Creatina fosfoquinase
CK-MB	Creatina fosfoquinase subfração miocárdica MB
CURE	<i>Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events</i>
Curva ROC	<i>Do ingles receiver operator characteristic curve</i>
ECG	Eletrocardiograma
FRISC II	<i>The Fragming Revascularization During InStability in Coronary Artery Disease Trial</i>
GP IIb/IIIa	Glicoprotéicos plaquetários
GUSTO IV	<i>Global Utilization of Strategies To open Occluded arteries</i>
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCC	Hospitalização por causa cardíaca
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAM não-Q	Infarto do Miocárdio sem onda Q
IAM SSST	Infarto sem supradesnivelamento do segmento ST
ICP	Intervenção coronária percutânea
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade

Lp-PLA2	Lipoproteína associada a fosfolipase A2
NT pró-BNP	Fração terminal do peptídeo natriurético cerebral do inglês (<i>N-terminal probrain natriuretic peptide</i>)
OPUS-TIMI 16	<i>Orbofiban in patient with unstable coronary syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
PAPP-A	Proteína A plasmática associada à gravidez
PARAGON	<i>Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network</i>
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
RC	Razão de chance
RNAm	Ácido ribonucléico mensageiro
RR	Redução relativa de risco
SAVE	<i>Survival and Ventricular Enlargement trial</i>
SCA	Síndromes coronarianas agudas
SCASSST	Síndrome coronariana sem supradesnivelamento do segmento ST
TATICS	<i>Treat Angina with Aggrast and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy</i>
Escore TIMI de risco	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction Risc Score</i>
UTC	Unidade de Tratamento Coronariano

BASE TEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

A relevância social da doença arterial coronariana

A doença arterial coronariana é a maior causa de morte em indivíduos de ambos os sexos na sociedade moderna. No Brasil, as doenças cardiovasculares vitimam cerca de 300.000 pessoas/ano e representam uma parcela significativa do total de gastos do Sistema Único de Saúde¹. A doença arterial coronariana deve hoje ser reconhecida como uma manifestação focal (multifocal) de uma doença sistêmica generalizada, a aterosclerose. Doença que acomete artérias de médio e grande calibre, afetando vários sítios vasculares². Aterotrombose é um novo termo que reconhece que aterosclerose (formação de placas) e trombose aguda são integralmente relacionadas, e formam a base para as diversas apresentações clínicas em distintos leitos vasculares como o cerebral, o coronariano e o periférico³. A aterotrombose é a maior causa de mortalidade sendo responsável direta por 22,3% das mortes⁴. Em indivíduos acima de 60 anos sua presença reduz a expectativa de vida em torno de 8-12 anos⁵.

Estes números reforçam a alta morbimortalidade e o impacto econômico da doença arterial coronariana e abrem espaço para novos questionamentos em relação ao diagnóstico, à estratificação de risco e ao tratamento deste grupo de pacientes.

Definições e Classificações das Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)

Em 1772, Heberden *apud Alexander WR*⁶ introduziu o nome *angina pectoris* para caracterizar uma síndrome na qual os pacientes referiam uma sensação de aperto e ansiedade no peito, especialmente associada ao exercício

físico. O autor não reconheceu a origem cardíaca desse sintoma, mas anos mais tarde outros estudiosos demonstraram haver doença coronariana na necropsia dos pacientes que experimentaram angina de peito em vida⁷. Atualmente, utiliza-se esse termo para casos atribuídos à isquemia miocárdica, embora os mesmos sintomas possam constituir manifestações de afecções de esôfago, pulmões e parede torácica.

A angina *pectoris* é denominada estável quando se prolonga por várias semanas ou até meses, sem clara deterioração. Tipicamente os sintomas ocorrem em condições associadas ao aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio, na dependência de vários fatores desencadeantes, como o aumento de esforço físico, da temperatura ambiental e do estresse emocional.

A angina *pectoris* é dita instável quando os sintomas claramente mudam de padrão (dor no peito com duração prolongada), são de recente começo ou progridem de maneira acelerada. Pode ser desencadeada mesmo com pequeno esforço físico ou em repouso⁸.

Em 1989, Eugene Braunwald⁹ propôs uma nova classificação diagnóstica de angina instável (AI), validada recentemente e, atualmente, muito utilizada. Baseia-se em três critérios clínicos obtidos no momento da hospitalização: a gravidade dos sintomas (angina); as circunstâncias clínicas da ocorrência dos mesmos e, a intensidade da terapêutica utilizada.

Por essa classificação, subdividem-se os pacientes em:

Gravidade dos sintomas – presença ou ausência de angina no repouso, ocorrida ou não nas últimas 24 horas:

Classe I – angina de recente começo e angina acelerada sem dor no repouso. Os pacientes têm episódios repetidos de dor precordial, de início

recente, de grande intensidade e pouco responsiva ao uso de nitroglicerina. Os episódios aumentam de frequência e intensidade, ocorrendo três ou mais vezes por dia. Também são incluídos nessa classe os pacientes previamente anginosos, nos quais houve uma mudança no padrão da angina, em relação a intensidade, a frequência de aparecimento e o desencadeamento por uma carga menor de exercício físico.

Classe II – angina de repouso (subaguda) no último mês, porém tendo o último episódio ocorrido há mais de 48 horas.

Classe III – angina de repouso (aguda) ocorrida há menos de 48 horas. São excluídos os pacientes com dor prolongada (superior a 30 minutos) acompanhada por elevação do segmento ST.

É difícil separar nas primeiras horas de evolução os pacientes com dor precordial prolongada e infradesnivelamento no segmento ST. O infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST) ocorre quando há elevação de marcadores de necrose cardíaca, como creatinafosfoquinase (CK) e a sua subfração miocárdica MB (CK-MB) e/ou elevações de troponina I ou T, ou de mioglobina sérica.

Circunstâncias clínicas da ocorrência dos sintomas constituem importante fator na estratificação de risco:

Classe A – o desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio pelo miocárdio resulta de condições que são extrínsecas ao leito vascular. Incluídos nessa classe estão pacientes nos quais a diminuição do suprimento de oxigênio para o miocárdio resulta de hipoxemia e anemia. Exemplos de aumento da demanda miocárdica por oxigênio são febre, hipertensão arterial sem controle, taquiarritmia e hipertireoidismo.

Classe B (AI primária) – inclui pacientes cujos sintomas são precipitados sem condição extra-coronariana que explique a intensificação da angina. Também não há diagnóstico de IAM nas últimas duas semanas. Essa é a forma mais comum de AI.

Classe C (AI pós-IAM) – abrange pacientes que tiveram infarto do miocárdio dentro de duas semanas do evento.

Intensidade da terapêutica – corresponde à ocorrência de AI em vigência de terapêutica farmacológica:

Grupos 1 – pacientes que apresentam sintomas na vigência de nenhum ou mínimo tratamento farmacológico (na prática, submetidos à dose subterapêuticas ou tratamentos inadequados).

Grupo 2 – pacientes que manifestam sintomas de angina estável crônica na vigência da terapêutica adequada.

Grupo 3 - pacientes cujos sintomas surgem ou tornam a ocorrer quando doses máximas de fármacos anti-isquêmicos são empregadas. Geralmente existe associação de nitratos de longa ação, beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio, incluindo o uso de nitroglicerina intravenosa.

Os pacientes com AI podem ser ainda subdivididos em duas novas classes: aqueles com alterações eletrocardiográficas e aqueles sem alterações eletrocardiográficas¹⁰.

A AI diferencia-se de IAM por ausência de alterações eletrocardiográficas evolutivas características e de indicadores de necrose miocárdica, como marcadores séricos de lesão cardíaca, principalmente a mioglobina, creatinina fosfoquinase e sua fração MB e as troponinas T e I¹¹.

O termo SCA aplica-se a um conjunto de sinais e sintomas clínicos que parecem refletir diferentes graus de isquemia miocárdica aguda. O IAM com ou sem elevação persistente do segmento ST, a AI e a morte súbita compõem o espectro dessa síndrome. Devido a inúmeras semelhanças observadas na fisiopatologia, no quadro clínico e na terapêutica, a AI e o Infarto Agudo sem supradesnivelamento persistente do segmento ST são agrupados sob a denominação de síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST)¹².

Fisiopatologia das SCA

A SCA deve ser entendida como um momento de instabilização da placa aterosclerótica no qual se estabelece o fenômeno trombótico subjacente, com alto risco para a oclusão total ou sub-total de artérias coronárias. Isso determina condições propícias ao estabelecimento de infarto do miocárdio fatal ou não-fatal, transformando essas condições desfavoráveis em desfechos clínicos de grande importância clínica¹³.

O principal mecanismo fisiopatogênico da AI e também das SCA consiste em ruptura ou fissura de uma placa aterosclerótica, com a resultante deposição de plaquetas e formação de trombo. Na AI existe menos formação de trombos que no IAM, esse muitas vezes relacionado com lesão endotelial profunda e trombo arterial oclusivo¹³. Na fisiopatogenia da SCASSST, a aterosclerose é a principal causa associada ao desenvolvimento da doença arterial.

Nas últimas duas décadas houve avanços marcantes no entendimento da patogênese da aterosclerose. As duas grandes hipóteses históricas, a da obliteração progressiva do lúmen arterial e a lipídica evoluíram para novos

conceitos que integram vários determinantes biológicos que concorrem para o início e a evolução da doença. Disfunção endotelial e inflamação¹⁴ são atualmente reconhecidas como fatores centrais em fases iniciais e na progressão da doença aterosclerótica. O processo aterosclerótico e o processo trombótico são interdependentes e são integrados sob a denominação de aterotrombose.

O fator desencadeante da sintomatologia clínica parece ser, conforme demonstrado em estudos angiográficos e angioscópicos, a instabilização da placa aterosclerótica e sua subsequente ruptura determinando ativação plaquetária e da cascata da coagulação, levando a formação de um trombo plaquetário (trombo branco), mais ou menos oclusivo, com conseqüente decréscimo do fluxo coronariano^{15,16}. O grau de trombose que se segue depende da trombogenicidade da placa rota, da reologia local modificada e da atividade fibrinolítica intrínseca^{16,17}. Desta forma, o desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio precipita um quadro de isquemia miocárdica, determinando alterações da motilidade da parede ventricular afetada, alteração eletrocardiográfica específica, e, por fim, angina de peito¹⁸. Quando há oclusão total da coronária, o quadro clínico se manifesta por dor prolongada e alteração eletrocardiográfica do tipo supra-desnivelamento persistente do segmento ST. Muitos desses pacientes evoluem para IAM com onda Q¹⁶. Quando o evento trombótico é suboclusivo determina os quadros clínicos tanto da AI quanto do IAM SSST, antigamente denominado de IAM sem onda Q.

Menos freqüentemente os quadros anginosos podem ser precipitados por situações reversíveis, que aumentam o consumo de oxigênio, como febre, taquiarritmia, tireotoxicose, hipoxia ou anemia. Ainda, eventos isquêmicos agudos

podem ser precipitados por vasoespasma coronariano (Angina de Prinzmetal) ou, atualmente, por reestenose pós angioplastia^{19,20}.

O conceito de “lesão culpada”, que outrora era definido como uma diminuição do fluxo sanguíneo regional para o miocárdio, determinada por obstrução aguda e focal de uma única artéria coronária¹⁶, tem sido reformulado. O modelo atual contempla a presença de múltiplas placas "ativas" nos pacientes com SCA. Rioufol e colaboradores²¹ demonstraram, em estudo utilizando ultrassom intravascular, que 80% dos pacientes apresentavam duas ou mais placas rotas com a presença de trombose subjacente. Em estudo recente²², foi demonstrada a presença de neutrófilos ativado ao longo de todo leito coronariano em pacientes com AI, independentemente do local da estenose “culpada”. Tal achado reforça o papel da inflamação na instabilização da doença arterial coronariana e questiona o conceito da placa vulnerável como lesão culpada isolada, demonstrando a existência de um envolvimento inflamatório difuso de todo o leito arterial coronariano, uma verdadeira pancoronarite.

Goldstein²³ representa graficamente o novo paradigma das SCA quando considera que as manifestações clínicas dessa síndrome são apenas as pontas de um grande *iceberg*. A porção submersa representaria as formas subclínicas da doença, abrigando silenciosamente uma tríade de fatores concorrentes: a presença de múltiplas placas "ativas", a persistência de plaquetas em um estado de hiperreatividade e a coexistência de inflamação vascular (pancoronarite).

Os mecanismos da coagulação permanecem ativado por seis meses após um episódio de SCA²⁴. A hiperreatividade plaquetária persistente é determinante de prognóstico desfavorável²⁵.

História Natural e Determinantes Prognósticos na SCA

Considerando esses modelos fisiopatológicos, a AI e o IAM SSST (Infarto do Miocárdio sem onda Q - IAM não-Q) são os grupos cada vez mais prevalentes. Na prática clínica, correspondem a cerca de 70% dos pacientes atendidos em unidades de tratamento coronariano e em centros de dor torácica²⁶.

O conhecimento da história natural da SCA é fragmentado e incompleto devido à ausência de uma clara quantificação da intensidade dos sintomas, circunstâncias clínicas de aparecimento e resposta ao uso de medicação capaz de alterar o curso natural da doença.

As informações a respeito da história natural provêm de estudos em bases populacionais e hospitalares. Os primeiros estudos referem-se aos pacientes que procuram o médico clínico de atenção primária (em países onde existem sistemas organizados de prestação de serviço à saúde). Os segundos constituem-se de amostras de pacientes hospitalizados, selecionados, de acordo com padrões locais de preferência²⁷.

Nos casos de angina de recente começo diagnosticada em homens entre 40-70 anos por médicos generalistas, cerca de 10% desenvolveram um evento agudo dentro de um mês do diagnóstico²⁸. Em pacientes hospitalizados com AI a mortalidade varia de 4% a 10%. No IAM as taxas são de 10% a 20% quando esse desfecho é medido nos três meses após a hospitalização^{29,30}. Na atualidade, estudos da história natural da doença não são factíveis, visto que o curso da doença está modificado por intervenções farmacológicas ou não-farmacológicas na maioria dos pacientes.

Atualmente podemos visualizar o curso modificado da SCA tomando como referência os dados de ensaios clínicos multicêntricos de grandes registros

nacionais e multinacionais³¹ ou série de casos locais²⁷. O FRISC II (*The Framing Revascularization During InStability in Coronary Artery Disease Trial*)³² foi um estudo clínico randomizado que comparou uma estratégia invasiva precoce e outra conservadora em 2457 pacientes com SCASSST. A incidência de morte e IAM não fatal em seis meses de acompanhamento foi de 9,4% e 12,1% respectivamente. A taxa de eventos aumentou para 15% a 20%^{33,34} em estudos onde se inclui o desfecho necessidade de revascularização miocárdica de urgência com o desfecho combinado de morte e infarto do miocárdio não fatal.

No registro americano CRUSADE³⁵ a mortalidade intra-hospitalar foi de 4,8% em uma amostra de 98.571 pacientes com SCASSST. Essa taxa é superior àquela encontrada em ensaios clínicos publicados na última década, cuja mortalidade em 7 dias foi inferior a 2%^{36,37,38}. Reafirma-se, assim que os ensaios clínicos, hoje considerados a melhor referência para conhecermos a eficácia e segurança de uma intervenção, não necessariamente retratam a prática clínica diária³⁹. Devemos ter cautela quando analisamos resultados de modelos prognósticos provenientes de análise retrospectiva de populações selecionadas.

Os determinantes do prognóstico das SCA são múltiplos. Através de um conjunto robusto de dados originados de estudos de intervenção ou observacionais, reconhecemos um número de variáveis independentes associadas ao risco cardiovascular. Características demográficas como idade acima de 65 anos⁴⁰, sexo⁴¹, história de diabetes⁴², doença aterosclerótica extracardíaca⁴³, uso prévio de aspirina⁴⁴ e início de fibrilação atrial⁴⁵, fornecem informações preditivas para o prognóstico.

O eletrocardiograma da admissão é um poderoso preditor de eventos desfavoráveis em paciente com SCA⁴⁶. Pacientes com alterações isquêmicas do

segmento ST e da onda T no eletrocardiograma na admissão⁴⁷ e durante a hospitalização, apresentam risco aumentado para ocorrência de infarto do miocárdio, angina refratária e morte⁴⁸. Lee e colaboradores⁴⁹ correlacionaram a magnitude dos desvios do segmento ST com mortalidade. Os resultados mostraram que depressão do segmento ST no eletrocardiograma (ECG) de 1 mV correspondia a 14% de mortalidade; depressão de 2 mV correspondia a 30% e depressão em 3 derivações, em 39% de mortalidade. Em 285 pacientes com AI, Holdright e colaboradores⁵⁰ apontaram que a presença de isquemia miocárdica, diagnosticada através da monitorização contínua do segmento ST, aumentou o risco de IAM e morte (53% *versus* 22%). Esses resultados demonstram claramente o papel prognóstico da isquemia miocárdica tanto sintomática quanto silenciosa. Savonitto e colaboradores⁵¹ pesquisaram a correlação entre os achados eletrocardiográficos de base e a mortalidade cumulativa em 6 meses num seguimento de pacientes com SCA. Aqueles que apresentavam infradesnívelamento do segmento ST tiveram taxa mortalidade de 8%, superior aos que apresentaram um supradesnívelamento persistente do segmento ST, nos quais a mortalidade foi de 5%. Os autores salientam que as SCASSST são de pior prognóstico em comparação aos indivíduos que apresentam SCA com supradesnívelamento do segmento ST, ao produzirem eventos cardíacos desfavoráveis em médio e longo prazo, após o seu controle médico inicial. Mesmo um desvio do segmento ST tão pequeno quanto 0,5 mV estão associados com um risco duas vezes maior de morte em 30 dias e um ano⁵². Estudo de grande impacto foi recentemente publicado: Hersi e colaboradores⁵³ pelo PARAGON-B (*Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network*) demonstraram o valor prognóstico preditivo da

normalização do infradesnivelamento do segmento ST por ocasião da alta hospitalar em SCASSST. Pacientes, que na alta hospitalar apresentaram infradesnivelamento persistente, tinham maior mortalidade (6,0% vs. 0,9%) e IAM recorrente (16,3% vs. 7,4%), comparado aos com ST normal.

Kaul e colaboradores⁵⁴, em um subestudo do PARAGON-B mostraram que as taxas de morte e reinfarto em 6 meses foram de 8,4% entre os pacientes com troponina T negativos e sem infradesnivelamento do segmento ST, e 26% quando as duas variáveis foram positivas. Esses achados reforçam a grande contribuição de variáveis eletrocardiográficas isoladas e preferencialmente associadas a outras variáveis de risco⁵⁵.

O valor prognóstico de uma única variável pode ser relevante para a predição de eventos desfavoráveis em um paciente individual embora possa impedir o processamento de toda a informação disponível, induzindo a estimativas equivocadas sobre o prognóstico individual de cada paciente. A necessidade de uma visão integrada do prognóstico, utilizando a combinação de múltiplas variáveis prognósticas, foi reconhecida há mais de uma década por Braunwald⁹ através de sua clássica classificação da AI. Com esse enfoque Calvin⁵⁶, publicou uma validação prospectiva da classificação de Braunwald⁹ para AI. Em 1995, Cannon e colaboradores⁵⁷ descreveram o valor do risco de cada um dos subgrupos da classificação de Braunwald⁹ para o desfecho combinado de IAM e morte. Os pacientes com angina pós-infarto apresentaram maior risco para eventos. Em nosso meio Manenti⁵⁸, em uma coorte prospectiva com 449 pacientes internados com diagnóstico clínico de AI, detectou que 37% apresentavam infradesnivelamento do ST na inclusão do estudo. As variáveis que se mostraram associadas significativamente com os desfechos de interesse de

IAM e morte durante a internação hospitalar foram: idade acima de 70 anos (Razão de chance) (RC = 2,66; IC 95%: 1,34 - 5,25; p=0,005), dor recorrente (RC= 2,31, IC 95%: 1,16 - 4,62; p=0,018) e alteração no eletrocardiograma (onda T invertida e infra ou supra desnivelamento não persistente do segmento ST) (RC= 4,0; IC 95%: 1,77 - 9,51 p=0,001). No estudo de Manenti⁵⁸ os subgrupos da classificação de Braunwald, subdivididos em classe III (angina de repouso aguda últimas 48 horas) e classes I e II (angina acelerada e dor em repouso subaguda com mais de 48 horas), bem como a classe C (angina pós-infarto) não mostraram associação significativa com esses desfechos. As variáveis: dor recorrente (RC = 3,06; IC 95%: 1,97 - 4,77; p<0,001), alterações eletrocardiográficas (RC = 2,49; IC 95%: 1,62 - 3,83; p<0,001) e uso de bloqueadores dos canais do cálcio (RC = 1,99; IC 95%: 1,29 - 3,06; p=0,002), mostraram estar associadas significativamente com o desfecho de indicação de revascularização miocárdica. Pacientes classificados na classe C de Braunwald (angina pós-infarto) apresentaram um risco três vezes maior de indicação de revascularização (RC = 2,96; IC 95%: 1,50 - 5,83; p=0,002). No mesmo estudo em uma subamostra angiográfica (n=263) as variáveis associadas significativamente com o risco ajustado sobre o desfecho combinado de IAM e morte foram: lesões coronarianas complexas (RC = 4,98; IC 95%: 1,42 - 17,44; p=0,001) e presença de trombo intracoronariano (RC = 3,56; IC 95%: 1,27 - 10,02; p= 0,016). Houve uma associação significativa entre achados angiográficos, segundo a classificação de Ambrose, o escore construído a partir da classificação de Braunwald ($\chi^2 = 11,663$; p=0,020) e fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40% ($\chi^2 = 6,236$; p=0,013), como também para o desfecho conjugado de IAM / morte e indicação de revascularização ($\chi^2 = 4,132$;

$p=0,042$). Sendo possível, assim, validar a importância de variáveis clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas na estratificação de risco dos pacientes com SCA, em nosso meio.

O Escore de Risco TIMI

Atualmente o modelo integrado para a avaliação de risco mais utilizado é o escore de risco TIMI para as SCASSST⁵⁹. Foram selecionadas inicialmente doze variáveis a partir das características basais dos pacientes. Aquelas que alcançaram um nível de significância de $p<0,20$ na análise univariada, entraram no modelo de regressão logística multivariada. Foram mantidas as variáveis que apresentaram um nível de significância de $p<0,05$: idade ≥ 65 anos, ≥ 3 fatores de risco para doença arterial coronariana, estenose prévia maior que 50%, sintomas freqüentes de angina (≥ 2 eventos nas últimas 24 horas), uso de aspirina nos últimos sete dias, desvio do segmento ST $\geq 0,5$ mV e níveis elevados de marcadores de necrose miocárdica CK- MB ou troponinas. Baseado nos resultados do modelo que incluiu estas 7 variáveis, um escore foi construído com a soma aritmética do número das variáveis preditoras.

A incidência de morte, IAM e necessidade de revascularização, aumentou proporcionalmente com o aumento do escore. Quando a soma dos itens for inferior a 2, a incidência pode ser menor que 5%, e pode ser maior que 40% quando o escore total é superior a 5. O escore foi desenvolvido a partir de uma coorte derivada do estudo TIMI 11B. Esse modelo foi validado em outras populações^{60,61}.

Outra característica importante é a capacidade do escore em apontar um gradiente de benefício para terapias específicas como heparina de baixo peso

molecular (HBPM)³², inibidores dos receptores glicoprotéicos plaquetários (GP IIb/IIIa)⁶² e estratégias invasivas de abordagem das SCASSST³³.

Marcadores Sorológicos

Em 1989 Braunwald⁹ publicava a classificação etiológica da AI que pode ser representada esquematicamente como uma estrela de cinco pontas. O autor descreveu cinco componentes principais dessa síndrome: a presença de trombo coronário não-oclusivo em placa aterosclerótica subjacente, a obstrução coronariana mecânica progressiva, obstrução dinâmica e, em uma das pontas, salientava o papel da inflamação vascular nas SCA. Esse modelo conceitual teve influência na concepção para a abordagem prognóstica da época consagrando variáveis clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas na tentativa de estimativa dos riscos dos pacientes com SCA.

O paradigma atual propõe uma tríade de fatores que concorrem para as manifestações clínicas e prognósticas em médio e longo prazo nas SCA: a presença de múltiplas placas coronarianas "ativas", a persistência de plaquetas em um estado de hiperreatividade e a coexistência de inflamação vascular (pancoronarite). Ao definirmos que a SCA é uma manifestação focal / multifocal de uma doença sistêmica, podemos entender o conceito do uso de múltiplos marcadores séricos para o estudo de vários aspectos dos determinantes fisiopatológicos das SCA através da aquisição simultânea de biomarcadores sorológicos proposto por Morrow e Colaboradores⁶³ no início do segundo milênio. Esse conceito pode também ser visualizado na mesma estrela de cinco pontas proposta por Braunwald⁹. Uma das pontas poderia representar a necrose miocárdica estimada através de níveis séricos de mioglobina, fração CK-MB e

troponina T ou I. Em uma outra ponta estaria representado o impacto hemodinâmico da isquemia miocárdica aguda e/ ou da necrose subjacente através da introdução de peptídeos cardíacos como marcadores do estresse hemodinâmico da parede ventricular. O papel da inflamação vascular também é contemplado no conceito proposto por Morrow e colaboradores⁶³ quando dois marcadores séricos de inflamação são indicados: a dosagem sérica da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) e os níveis séricos do CD40 ligante (CD40L), reconhecidos agentes envolvidos na cascata inflamatória. A aterosclerose acelerada pode ser estimada indiretamente pela medição dos níveis de glicose e da hemoglobina glicosilada cujo propósito é identificar o distúrbio plurimetabólico subjacente. Finalmente para reconhecer o dano vascular sistêmico, os níveis de microalbuminúria e a estimativa da depuração de creatinina endógena devem ser mensurados.

Medidas tradicionais da função renal, tais como creatinina sérica e estimativa de depuração de creatinina fornecem informação prognóstica independente em pacientes com SCA^{64,65}. Novos marcadores da função renal, considerados superiores à creatinina, como a Cistatina-C sérica, melhoram substancialmente a estratificação de risco dos pacientes com SCASSST⁶⁶.

Marcadores de Necrose Miocárdica

Atualmente é consenso a busca de marcadores séricos de prognóstico, para o manejo das SCA. Marcadores séricos de necrose miocárdica são utilizados na prática clínica para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdico, tornando-se importantes ferramentas para a abordagem prognóstica dos pacientes com SCA.

Durante vários anos o padrão ouro para o diagnóstico de IAM foi a elevação dos níveis séricos da CK-MB, a isoforma cardíaca específica da CK. Os níveis elevados dessas enzimas constituem critérios diagnósticos para o IAM proposto pela Organização Mundial da Saúde. Esses critérios foram utilizado posteriormente no projeto Monica⁶⁷. Polanczyk e colaboradores⁶⁸ demonstraram que isoformas específicas CK massa são variáveis preditoras de risco de pacientes com SCA e comparáveis as troponinas, marcadores sensíveis e específicos.

Entretanto, a elevação da CK-MB pode não detectar todo o universo da necrose miocárdica. Achados de autópsia de pacientes que tiveram morte cardíaca súbita, após episódios de isquemia prolongada, revelaram zonas de micronecrose miocárdica não detectado por elevações enzimáticas^{69,70}. Da mesma forma, são significativos os achados de biópsia durante cirurgia de revascularização miocárdica que demonstram a presença de embolização microvascular, com conseqüente necrose miocárdica e sem nenhuma expressão enzimática⁷¹.

Topol e colaboradores⁷² salientaram o papel das plaquetas e da inflamação nas SCA de acordo com em seu modelo conceitual do "vaso quente". Este modelo mostra uma artéria inflamada onde existe a ruptura de uma placa aterosclerótica e a formação de trombo plaquetário com posterior embolização microvascular. Soma-se a esse fenômeno o potencial emboligênico da própria placa aterosclerótica. Esse fenômeno pode ocorrer espontaneamente, como evidenciado pela presença de células endoteliais na circulação⁷³, porém ocorre mais freqüentemente quando a artéria é abordada via angioplastia com balão, *stent* coronário ou qualquer procedimento endovascular. O êmbolo pode ou não

conter agregados plaquetários, porém, a resposta biológica à presença de uma grande quantidade de fragmentos na microcirculação é a ativação e agregação plaquetária que determina a obstrução microvascular e a necrose miocárdica focal⁷⁴. A elevação dos níveis de troponinas após angioplastia ocorre devido a necrose miocárdica focal⁷⁵.

As troponinas (T, I e C) são subunidades dos filamentos finos dos miócitos associado ao complexo miosina-tropomiosina, responsável pela contração do músculo estriado. Atualmente é possível detectar mionecrose através de ensaios com anticorpo monoclonais, que são específicos para isoformas cardíacas de troponina, mesmo quando outras formas estabelecidas para o diagnóstico de IAM foram negativas^{76,77}.

Uma nova definição de IAM foi proposta em setembro de 2000⁷⁸, a qual enfatiza o uso das troponinas como o marcador preferido de necrose cardíaca na presença de quadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica. No mesmo ano o American College of Cardiology / American Heart Association e a Sociedade Brasileira de Cardiologia incluíram em suas diretrizes a determinação sérica das troponinas (T ou I) como critério diagnóstico e de estratificação do risco das SCASSST^{12,79}. Essas recomendações originam-se da soma de evidências que correlacionam níveis séricos de troponina I ou T e o incremento de eventos cardiovasculares maiores. Uma revisão sistemática de 13 estudos apontou uma chance quatro vezes maior de mortalidade⁸⁰ em pacientes que apresentavam níveis elevados de troponina sérica.

As troponinas são um bom exemplo de como um biomarcador pode orientar a abordagem terapêutica nas SCASSST. Esse biomarcador pode selecionar pacientes de alto risco para uma revascularização miocárdica através

de intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirúrgica. Inúmeros estudos comparam o valor terapêutico específico do uso de HBPM³², do uso de inibidores dos receptores GP IIb/IIIa peptídicos e não peptídicos (Tirofiban e Lamefiban) em pacientes com SCASSST^{81,82} e níveis elevados de troponina.

O uso de intervenções invasivas como o cateterismo cardíaco e revascularização cirúrgica na SCASSST, são apropriadas quando utilizadas em pacientes com níveis anormalmente elevados de troponinas durante a hospitalização como foi classicamente demonstrado no estudo TATICS³³ (*Treat Angina with Aggrast and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy*). Um subestudo do ensaio clínico FRISC II⁸³ estudou a influência de níveis elevados de troponina e alterações eletrocardiográficas, ao comparar uma estratégia invasiva precoce *versus* uma abordagem conservadora guiada pela presença ou ausência de isquemia miocárdica. Entre os pacientes com troponina T elevada houve uma redução de 29,7% na incidência de morte ou IAM em um ano de seguimento, com uma redução relativa de risco (RR 0,70, IC 95%, 0,55 a 0,90: p=0,005).

Mas nem sempre estes marcadores orientaram o tratamento. Por exemplo, no estudo CURE⁸⁴ (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events*) níveis elevados de troponina não foram capazes de discriminar os pacientes que poderiam se beneficiar com o uso do clopidogrel. Todos os pacientes tiveram uma redução de risco de aproximadamente 20% quando receberam clopidogrel independente de classificados em baixo, médio e alto risco.

Ao utilizamos as troponinas, marcadores reconhecidamente específicos de necrose miocárdica, detectamos sua baixa sensibilidade diagnóstica para SCA, sendo positiva em 22% a 50% nos pacientes com AI. Muitos pacientes com níveis

normais de troponina (I ou T) apresentam placas coronarianas instáveis permanecendo com alto risco para eventos cardiovasculares. Assim, testes adicionais que possam enriquecer a avaliação do risco coronário, além da necrose miocárdica, devem ser buscados ativamente.

Proteína C Reativa (PCR)

Na década passada houve um amplo reconhecimento que mecanismos inflamatórios desempenham um papel central tanto na patogênese da aterosclerose quanto em suas complicações⁸⁵. Atualmente busca-se avaliar o potencial de marcadores plasmáticos de inflamação na estratificação de risco em populações suscetíveis aos desfechos cardiovasculares⁸⁶.

Entre os marcadores sorológicos a PCR-us tem sido amplamente estudada. É uma proteína de fase aguda que serve como uma molécula de reconhecimento padrão do sistema imune inato, produzida no fígado em resposta a interleucina 6 (IL-6). Inicialmente foi considerada como um marcador inerte da inflamação vascular, mas resultados atuais sugerem que a PCR desempenha papel ativo na aterogênese. A opsonização das partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pela PCR facilita a fagocitose dessas partículas pelos macrófagos⁸⁷ e ela também estimula monócitos a liberar citocinas pró-inflamatórias do tipo interleucina 1b (IL-1b), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa⁸⁸. Além disso, ela estimula a indução de proteína 1 quimiotática de monócitos em células endoteliais⁸⁹ e nessas expressa moléculas-1 de adesão, intracelulares e molécula-1 de adesão de células vasculares⁹⁰. A PCR liga-se a membrana da célula endotelial lesada e ativa a via clássica do complemento⁹¹. Esse evento pode acumular PCR na placa de ateroma pela ligação da PCR em receptores do

complemento na célula muscular lisa vascular⁹². A PCR facilita a trombogênese através da estimulação da biossíntese de fator tecidual pelos macrófagos⁹³.

Vários estudos epidemiológicos em amostras de indivíduos, aparentemente normais, demonstram que níveis elevados de PCR-us são um preditor independente de risco cardiovascular^{94,95,96,97,98,99,100,101,102,103}. Sua associação com o escore Framingham de risco é útil, particularmente naqueles indivíduos classificados como de risco intermediário por esse escore¹⁰⁴. Liuzzo e colaboradores¹⁰⁵, em estudo clássico, mostraram que pacientes com diagnóstico clínico de AI que apresentam elevação de PCR-us, e de níveis séricos de amiloide A, têm uma alta taxa de morte, IAM e necessidade de revascularização miocárdica.

Em um subestudo do ensaio clínico CAPTURE¹⁰⁶ (*The Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standart treatment*) os investigadores encontraram que somente a troponina T sérica estava ligada a risco cardiovascular em curtíssimo prazo (72 horas), e no seguimento de seis meses a PCR e a troponina T foram as variáveis independentes associadas a risco de eventos. Enquanto que no FRISC II³² os tercís de PCR na entrada do estudo determinaram risco de morte durante a hospitalização e num tempo médio de 37 meses. Nos estudos acima citados o valor preditivo da PCR foi independente e aditivo ao valor da troponina. A PCR também mostra um valor prognóstico mesmo em pacientes sem evidência de necrose miocárdica, naqueles com níveis baixos de troponina considerados negativos^{106,107}. Em pacientes submetidos a intervenção coronária a PCR prediz mortalidade em curto e longo prazo¹⁰⁸. Bassan e seu grupo¹⁰⁹ demonstraram que em pacientes com dor torácica na sala de emergência a elevação dos níveis de PCR é um importante

preditor de eventos cardiovasculares em um ano de seguimento. Entretanto, em nosso meio, em uma coorte prospectiva de 139 pacientes consecutivamente internados com diagnóstico de SCASSST não houve associação de níveis elevados de PCR-us e desfechos cardiovasculares maiores em um ano de seguimento¹¹⁰. Dados semelhantes foram encontrados no estudo italiano ANMCO (*Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri*) em uma amostra de 1773 pacientes internados consecutivamente com diagnóstico de SCA em 31 unidades de tratamento coronariano na Itália. No modelo multivariado, a troponina I esteve associada com o risco de morte ou (re)infarto (desfecho primário combinado) (RC, 1.8; 95% CI, 1.2 to 2.6; P=.002) e morte (desfecho secundário) (RC = 2,2; 95% CI, 1,4 to 3,4; P<0,001). Os níveis de PCR-us não apresentaram associação significativa para o desfecho primário (RC = 1,4; 95% CI, 1,0 to 2,1; P=0,06, porém apresentou para a mortalidade total (RC = 1,7; 95% CI, 1,1 to 2,6; P=0,01). A inclusão dos biomarcadores não aumentou a capacidade prognóstica do modelo de risco evidenciado. Os índices C do *Receiver operator characteristic curve* (curva ROC) foram semelhantes para ambos desfechos¹¹¹.

Alguns fármacos podem interferir na resposta inflamatória. No *Physician Health Study* o benefício do uso de 325 mg /dia de aspirina, para reduzir o risco cardiovascular, foi demonstrado apenas em pacientes que apresentavam níveis PCR-us no maior quartil ($\geq 2,11$ mg/L). Achados similares foram descritos com o uso de estatina em pacientes pós-IAM¹¹². A redução de risco com o uso de pravastatina foi de 54% naqueles com marcadores inflamatórios positivos e de 25% nos pacientes sem essas características. Novos estudos clínicos

prospectivos deverão testar a hipótese que o uso de fármacos na redução dos níveis de PCR se traduz em benefício clínico.

Alguns estudos demonstram que o uso de aspirina diminui significativamente os níveis de PCR-us em 71% e de outros marcadores inflamatórios como IL-6 em 83% e fator estimulante de colônias de macrófagos em 85%^{113,114}. Chewn¹¹⁵ mostrou que o uso de Clopidogrel previamente a intervenção coronariana diminui os níveis de PCR. As estatinas produzem reconhecido efeito anti-inflamatório, independente da redução dos lipídios séricos e reduzem os níveis basais da PCR e IL-6^{116,117,118,119}.

Os níveis de PCR são maiores em fumantes, diabéticos e indivíduos obesos. O tecido adiposo é rico em IL-6, que é o principal estimulador da produção de PCR¹²⁰. Esses resultados talvez possam explicar o relato de níveis de PCR diferentes em populações selecionadas (ensaios clínicos e mundo real), como também diferenças regionais encontradas em níveis séricos basais influenciando os pontos de corte para definir níveis elevados de PCR. Os investigadores do CAPTURE mostraram que o ponto de corte de 10 mg/L maximizou o valor preditivo desse biomarcador. Entretanto muitos investigadores tem utilizado o valor de 3 mg/L para pacientes com SCA, enquanto que em populações de estudos de prevenção primária os níveis são ainda menores^{97,99}.

Os biomarcadores inflamatórios envolvidos na via de produção da PCR como os receptores de IL-1 e IL-6 parecem estar associados com eventos adversos em pacientes com SCA¹²¹. Outros marcadores como a mieloperoxidase¹²² e a proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A)¹²³, que se expressa abundantemente, em placas instáveis são determinantes de risco em pacientes com SCA. A lipoproteína associada a fosfolipase A2 (Lp-

PLA2), que circula em associação ao LDL colesterol, tem papel definido na aterogênese e é um promissor marcador sérico de eventos cardiovasculares em pacientes com SCA. Heeschen e colaboradores¹²⁴ demonstraram que o biomarcador conhecido como fator de Crescimento Plaquetário (*Placental growth factor*) pertencente à família dos VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular) é superior a PCR na estratificação de risco em pacientes com SCA.

CD40 Ligante

Embora os leucócitos sejam consideradas os principais mediadores da inflamação, um papel de destaque tem sido ultimamente reconhecido para as plaquetas^{125,126}. Elas são ricas em mediadores inflamatórios, apesar de serem enucleadas. Anteriormente, acreditava-se que o receptor CD40L fosse originário dos linfócitos T. Atualmente é sabido que 90% do CD40L do organismo é produzido nas plaquetas. Ele é considerado um importante indutor da cascata inflamatória relacionado as citocinas e as moléculas de adesão. O CD40L produz rápida indução da molécula de adesão da célula vascular (VCAM), de moléculas de adesão intracelulares e de vários mediadores inflamatórios potentes¹²⁷. Sendo assim, é possível que marcadores de atividade plaquetária possam ser usados na identificação da doença isquêmica aguda, antes da ocorrência de necrose miocárdica. Desta forma fornecendo importante contribuição para o diagnóstico e estratificação terapêutica em pacientes com SCA.

Heeschen e colaboradores¹⁰⁶ investigou o valor preditivo do CD40L na SCASSST em pacientes randomizados para o ensaio clínico CAPTURE, e posteriormente validou os achados em uma população de 626 pacientes consecutivos internados com dor precordial. Os autores conseguiram demonstrar

que níveis elevados de CD40L (acima de 5 µg/l) identificavam um sub-grupo de risco para eventos cardiovasculares em 180 dias de seguimento. Nos pacientes com níveis altos de CD40L que utilizaram bloqueadores dos receptores GP IIb/IIIa (abixicimab) foi alcançado um benefício ainda maior.

O uso de estatinas, glitazonas, inibidores dos bloqueadores receptores de GP IIb/IIIa e clopidogrel, reduzem os níveis de CD40L *in vivo* e *in vitro*^{128,129}. Quinn e colaboradores¹³⁰ demonstraram que o pré-tratamento com clopidogrel em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea diminuiu significativamente a expressão de CD40L por plaquetas ativadas por adenosina difosfato (ADP). Recentemente, o grupo de Pierre Thérout demonstrou que a administração de clopidogrel em pacientes com SCA reduziu em 27% os níveis plasmáticos de CD40L e em 15% dos níveis de P-selectina¹³¹.

Peptídeos Natriuréticos

Os hormônios natriuréticos são uma família de peptídeos vasoativos que atuam como vasodilatadores arteriais e venosos e, como seu nome sugere, promovem natriurese e diurese. A identificação dos peptídeos natriuréticos como reguladores da natriurese e da vasodilatação arterial e, o reconhecimento que sua secreção é subordinada ao controle da hemodinâmica cardíaca por fatores neurohormonais, motivou questionamentos sobre sua aplicabilidade clínica¹³². O peptídeo natriurético cerebral, do inglês *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), é um hormônio cardíaco pertencente à família dos peptídeos natriuréticos. Sua estrutura é composta de um polipeptídeo de 32 aminoácidos, contendo um anel composto de 17 aminoácidos comuns a todos os peptídeos natriuréticos¹³³. O BNP é produzido no miocárdio ventricular e funciona como o mais específico

marcador cardíaco dentre os peptídeos natriuréticos^{134,135}. Apesar de seu ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) poder ser detectado em ambos os ventrículos é sintetizado principalmente no miocárdio ventricular esquerdo como um pró-hormônio, o pré-pró-BNP, sendo liberado na circulação em resposta a sobrecarga de pressão e de volume ventricular^{136,137}. Sabe-se que o BNP liga-se a membrana através de um receptor específico (*natriuretic peptide receptors A, B e C*), gerando um segundo mensageiro o cGMP que estimula o sistema do óxido nítrico. Funciona como um verdadeiro “hormônio benéfico” contrapondo-se aos efeitos da ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, presentes em patologias envolvendo sobrecarga ventricular esquerda. O BNP promove vasodilatação periférica, excreção renal de água e sódio e inibição do crescimento anormal das células vasculares e, atua no remodelamento vascular. Foi demonstrado que seus efeitos natriuréticos e hipotensores são duas a três vezes mais potentes do que aqueles observados com níveis plasmáticos similares ao peptídeo natriurético atrial (ANP), reforçando seu papel como hormônio contraregulador. Em condições normais, os níveis sanguíneos do NT pró-BNP (fragmento N-terminal do prohormônio BNP) são similares aos do BNP, mas na disfunção cardíaca, o aumento proporcional e absoluto do NT pró-BNP excede os alcançados pelo BNP, sugerindo a superioridade do primeiro marcador como preditor de mortalidade¹³⁸.

O BNP inicialmente foi utilizado para o diagnóstico clínico e manejo da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)¹³⁴. Os níveis plasmáticos do BNP estão elevados em pacientes com ICC¹³⁹ e aumentam na proporção do grau da disfunção e da gravidade dos sintomas^{140,141}. Dados recentes sugerem que

peptídeos natriuréticos podem predizer o risco para o desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca e morte em indivíduos assintomáticos da comunidade¹⁴².

Recentemente os peptídeos natriuréticos cardíacos também passaram a ser analisados como marcadores de risco cardiovascular em pacientes com SCA. Dentre eles, o BNP demonstrou sua utilidade como preditor de mortalidade em algumas modalidades de dano cardíaco^{143,144,145}. Após um IAM, os níveis deste peptídeo tendem a crescer rapidamente nas primeiras 24 a 72 horas do evento isquêmico assumindo curva descendente em 90 dias^{146,147,148}.

A relação entre estes peptídeos e a sobrevida de pacientes com cardiopatia isquêmica parece basear-se na sua capacidade em refletir o aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo secundárias a disfunção miocárdica associada¹⁴⁹. No estudo SAVE¹⁵⁰ (*Survival and Ventricular Enlargement trial*), a persistente elevação hormonal pós-IAM (norepinefrina, renina, angiotensina II, endotelina-I (ET-I), peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) esteve relacionada a desfechos adversos em pacientes com função ventricular deprimida. Contudo, apenas o BNP apresentou correlação com a diminuição da fração de ejeção ventricular e com o aumento do perímetro infartado nos primeiros 14 dias do evento. Na estratificação de risco pós-IAM, o BNP plasmático foi um forte preditor de mortalidade cardiovascular, enquanto o ANP correlacionou-se melhor com insuficiência cardíaca sintomática e necessidade de internação hospitalar. Dados recentes correlacionam níveis de BNP e a extensão do envolvimento angiográfico em pacientes com SCASSST, buscando dessa maneira, explicar a elevação desse marcador em função do grau da isquemia miocárdica determinada por obstruções coronarianas proximais e/ou envolvimento da artéria descendente anterior¹⁵¹.

A relação entre os níveis dos hormônios natriuréticos, com desfechos clínicos em pacientes com disfunção ventricular após um IAM transmural pode ser facilmente antecipada. Entretanto, os achados de estudos que avaliam níveis de BNP em pacientes sem ou mínima necrose miocárdica são particularmente interessantes. Neste contexto a literatura médica tem demonstrado a utilidade dos peptídeos natriuréticos na avaliação prognóstica dos pacientes com SCASST^{152,153}. O subestudo do OPUS-TIMI 16 (*Orbofiban in patient with unstable coronary syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction*) foi o primeiro ensaio clínico que avaliou as implicações prognósticas dos níveis de BNP em um grande espectro de pacientes com SCA, demonstrando um risco relativo de morte em torno de dez vezes maior nos pacientes com o maior quartil de BNP¹⁴³. O BNP também foi estudado como marcador prognóstico em um subestudo do TACTICS-TIMI18¹⁵⁴, a associação entre os níveis progressivos de BNP e mortalidade foi independente da idade, gênero, diabetes, ICC, desvio do segmento ST e níveis de troponina cardíaca em 6 meses de acompanhamento.

Muitos estudos na atualidade têm demonstrado utilidade prognóstico similar para o NT pró-BNP nas SCA. Por exemplo, em uma análise dos pacientes com SCASST randomizados para o ensaio clínico TIMI11B esse marcador foi fortemente associado com o risco de mortalidade¹⁵⁵.

Os achados do subestudo do GUSTO IV¹⁵⁶ (*Global Utilization of Strategies To open Occluded arteries*) forneceram uma análise robusta confirmando em mais de 6000 pacientes com SCASST que o NT pró-BNP foi o maior preditor independente de mortalidade a longo prazo. Observou-se importante interação com a idade, mostrando possuir maior poder preditivo em pacientes com idade inferior a 65 anos. Ainda, seus níveis adicionaram informação prognostica em

pacientes com função renal comprometida, ainda não existia até o momento, evidência de sua utilidade em pacientes com disfunção renal.

Também em populações mais heterogêneas de pacientes não selecionados com diagnóstico clínico de SCASST, o NT Pró-BNP foi um preditor independente de mortalidade em estudos observacionais bem conduzidos^{153,157}.

Como o BNP e o NT Pró-BNP são marcadores de risco para morte e disfunção cardíaca, eles podem ser úteis em selecionar pacientes para abordagens invasivas ou conservadoras em pacientes com SCASST. Com esta perspectiva em um subestudo do FRISC-II¹⁵⁸, foi demonstrado que no subgrupo de pacientes que tinham IL-6 e NT pró-BNP elevados apresentaram menores desfechos clínicos quando submetidos a estratégia invasiva.

O crescente conhecimento em relação a esses biomarcadores clínicos indicam que eles fornecem informação independente e complementar sobre a fisiopatologia, prognóstico e resposta ao tratamento nas SCA, sugerindo a possibilidade de introduzirmos uma abordagem que inclua múltiplos marcadores séricos para o prognóstico e manejo de pacientes com SCA. Recentemente foi demonstrado o valor da associação do BNP, PCR e da troponina I na estratificação de risco em pacientes com SCASST¹⁵⁹.

Contudo, o conhecimento atual sobre a utilidade prognóstica destes marcadores sorológicos, provém na grande maioria das vezes, do banco de dados de pacientes arrolados em grandes estudos multicêntricos. Na sua maioria, os dados foram obtidos em avaliações post-hoc, do tipo caso-controle. Existem poucas evidências de sua utilidade na prática clínica, longe do ambiente idealizado pelos grandes ensaios clínicos.

O escore TIMI de risco desempenha um papel central na estratificação de risco dos pacientes com SCASSST. Após o diagnóstico clínico, é a ferramenta indicada atualmente para categorizar o risco e então individualizar a abordagem farmacológica e as estratégias de revascularização miocárdica nesses pacientes¹⁶⁰. A revisão apresentada demonstra que, apesar do reconhecimento crescente do valor de novos biomarcadores séricos na estratificação do risco de pacientes com SCASSST, pouco se conhece a respeito de seu valor prognóstico aditivo, quando são empregados dentro de um sistema integrado de abordagem prognostica, onde o escore TIMI de risco é o ponto de referência para as condutas médicas empregadas no cotidiano das unidades de tratamento coronariano. Assim, se justificam os objetivos da presente tese, que se materializa no estudo original a seguir apresentado:

1. Determinar o valor aditivo do uso de multimarcadores séricos ao escore TIMI de risco no prognóstico de pacientes SCASSST;
2. Determinar o valor individual de biomarcadores séricos no prognóstico de pacientes com SCASSST.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATA SUS. Indicadores de mortalidade. [capturado em 2003 Jan 19]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2003/c08.def>>
2. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004; 25:1197-207.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
4. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge; Harvard School of Public Health; 1996.
5. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history: a life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J*. 2002;23:458-66.
6. Alexander RW, Schlant RC. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. *Hurst's the heart, arteries and veins*. 9th. ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.1275-306.
7. Schwartz GG, Karliner JS. Pathophysiology of chronic stable angina. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.1389-400.
8. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997;18:394-413.
9. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80:410-4.
10. Fuster V, Braunwald E. Definition, pathogenesis and classification. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.1285-97.
11. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary articles: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

12. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000;102:1193-209.
13. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.
14. Libby P, Willerson JT, Braunwald E. C-reactive protein and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;351:295-8.
15. Alison HW, Russell RO Jr, Mantle JA, Kouchoukos NT, Moraski RE, Rackley CE. Coronary anatomy and arteriography in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1978;41:204-9.
16. Thérroux P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. *Hurst's the heart, arteries and veins*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p.1307-43.
17. White HD. Unstable angina. In: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.365-93.
18. Ganz P, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th.ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.1087-113.
19. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation*. 1994;90:613-22.
20. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1195-206.
21. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
22. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.
23. Goldstein JA. Angiographic plaque complexity: the tip of the unstable plaque iceberg. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1464-7.
24. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:61-8.
25. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990;322:1549-54.

26. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, Dohmann HF, Pimenta L, Volschan A, et al. Dor torácica na sala de emergência: a importância de uma abordagem sistematizada. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:13-29.
27. Spiandorello FSA, Bodanese LC, Melchior R, Poli de Figueiredo CE, Picolli J, Manenti ER, et al. High sensitivity C reactive protein and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndromes [abstract]. *Heart.* 2004;90 Suppl III:A2.
28. Duncan B, Fulton M, Morrison SL, Lutz W, Donald KW, Kerr F, et al. Prognosis of new and worsening angina pectoris. *Br Med J.* 1976;1:981-5.
29. Bertolasi CA, Tronge JE, Riccitelli MA, Villamayor RM, Zufardi E. Natural history of unstable angina with medical or surgical therapy. *Chest.* 1976;70:596-605.
30. Mulcahy R, Daly L, Graham I, Hickey N, O'Donoghue S, Owens A, et al. Unstable angina: natural history and determinants of prognosis. *Am J Cardiol.* 1981;48:525-8.
31. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291:2727-33.
32. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
33. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
34. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet.* 2002;360:743-51.
35. Ohman EM. Bridging the Gap Between Guidelines and Practice: Lessons for UA/NSTEMI patient care from the CRUSADE Initiative: the CRUSADE national quality improvement initiative – a road map for change [9 screens] [capturado em 2004 nov 7] Disponível em: < <http://dme.cybersessions.com/conference/21sep04/> >
36. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1915-24.

37. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
38. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
39. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials of observational tribulations? *N Engl J Med.* 2000;342:1907-9.
40. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101:2557-67.
41. Melchior R, Mello RV, Ribeiro RA, Luchesse AM, Hohmann CB, Stein R, et al. Impacto do gênero no diagnóstico, manejo e morbimortalidade das síndromes coronárias agudas [tema livre 171]. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83 supl 3:44.
42. McGuire DK, Emanuelsson H, Charnwood A, Loughborough UK, Granger CB, Durham NC, et al. Diabetes mellitus is associated with worse clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: results from GUSTO-IIb. [abstract]. *Circulation. Suppl.* 1999;100:I-432.
43. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Charlesworth A, Caspi A, Braunwald E. Prior peripheral vascular disease and cerebrovascular disease are independent predictors of increased 1 year mortality in patients with acute coronary syndromes: results from OPUS-TIMI 16 [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:410A.
44. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol.* 1999;83:1147-51.
45. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA Jr, et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:1031-6.
46. Polanczyk CA, Lee TH. ST depression as a long-term risk predictor in the era of invasive management of coronary syndromes. *Am J Med.* 2004;117:200-1.
47. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1495-502.

48. White HD, French JK, Norris RM, Williams BF, Hart HH, Cross DB. Effects of streptokinase in patients presenting within 6 hours of prolonged chest pain with ST segment depression. *Br Heart J*. 1995 Jun;73:500-5.
49. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM, Jennings KP. Patients with suspect myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet*. 1993;342:1204-7.
50. Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G, et al. Comparison of the effects of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:39-45.
51. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-13.
52. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:133-40.
53. Hersi A, Fu Y, Wong B, Mahaffey KW, Harrington RA, Califf RM, et al. Does the discharge ECG provide additional prognostic insight(s) in non-ST elevation ACS patients from that acquired on admission? *Eur Heart J*. 2003;24:522-31.
54. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:371-80.
55. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation*. 1998;98:2004-9.
56. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA*. 1995;273:136-41.
57. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Thompson B, Rogers WJ, Gibson RS, et al. Prospective validation of the Braunwald classification of unstable angina: results from Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) III Registry [abstract]. *Circulation*. Suppl. 1995;92:I-19.
58. Manenti, ERF. Estratificação de risco na angina instável: avaliação prospectiva da classificação de Braunwald [dissertação]. Porto Alegre (RS): Fundação Universitária de Cardiologia; 1998.
59. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.

60. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
61. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
62. Morrow DA, Sabatine MS, Cannon CP, Theroux P. Benefit of tirofiban among patients treated without coronary intervention: application of the TIMI Risk Score for unstable angina/non-ST-elevation MI in PRISM-PLUS [abstract]. *Circulation*. Suppl. 2001;104:II-782.
63. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 2003;108:250-2.
64. Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart*. 2004;90:961-6.
65. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
66. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.
67. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
68. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol*. 1999;83:1175-9.
69. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699-708.
70. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986 ;73:418-27.
71. Gotlieb AI, Freeman MR, Salerno TA, Lichtenstein SV, Armstrong PW. Ultrastructural studies of unstable angina in living man. *Mod Pathol*. 1991;4:75-80.

72. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101:570-80.
73. Mutin M, Canavy I, Blann A, Bory M, Sampol J, Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood*. 1999;93:2951-8.
74. Eguchi H, Ikeda H, Murohara T, Yasukawa H, Haramaki N, Sakisaka S, Imaizumi T. Endothelial injuries of coronary arteries distal to thrombotic sites: role of adhesive interaction between endothelial P-selectin and leukocyte sialyl LewisX. *Circ Res*. 1999;84:525-35.
75. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. Evaluation in PTCA to Improve Long-term outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade. *Circulation*. 1999;99:1951-8.
76. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J*. 1997;133:596-8.
77. Kohrer K, Lang HR, Ecker M. Experience with cardiac troponin T in difficult cases. *Eur Heart J*. 1998;19:N38-41.
78. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
79. Nicolau JC, Cesar LAM, Timermann A, Piegas LS, Marin Neto JA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST: parte 1. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77 Suppl 2:3-23.
80. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:478-85.
81. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354:1757-62.
82. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation*. 2001;103:2891-6.

83. Lindahl B, Lagerqvist B, Hysted S, Kontny F, Stahle E. Invasive vs non-invasive strategy in relation to troponin T level and ECG findings-a FRISC-2 substudy [abstract]. *Eur Heart J*. 2000;21:S469.
84. Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000;21:2033-41.
85. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – and inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
86. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
87. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-7.
88. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*. 1992;4:361-8.
89. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001;103:2531-4.
90. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-8.
91. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 2001;158:1039-51.
92. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1386-92.
93. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82:513-20.
94. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
95. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.

96. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998; 98:731-3.
97. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
98. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1121-7.
99. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
100. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
101. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481-5.
102. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204.
103. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:603-10.
104. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
105. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
106. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.

107. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
108. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412-5.
109. Potsch AA, Gamarski R, Basan R, Tura BR, Silva ACM, Mountinho MAE, et al. Papel prognóstico imediato e tardio da proteína C reativa em pacientes com dor torácica na sala de emergência [tema livre]. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83 supl III:15.
110. Spiandorello FSA, Manenti ERF, Figueiredo CEP, Melchior R, Carrion LJBM, Piccoli JCE, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível e risco cardiovascular em pacientes com síndrome coronariana aguda [tema livre]. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83 supl III:15.
111. Oltrona L, Ottani F, Galvani M; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;148:405-15.
112. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98:839-44.
113. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation.* 1999;100:793-8.
114. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2036-41.
115. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2001;88:672-4.
116. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70.

117. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-5.
118. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
119. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191-3.
120. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
121. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-84.
122. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
123. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
124. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA*. 2004;291:435-41.
125. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103:1718-20.
126. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol*. 2001;154:485-90.
127. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391:591-4.
128. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1500-8.
129. Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schror K, Weber AA. Platelet CD40 ligand (CD40L)--subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*. 2001:74-82.

130. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93:679-84.
131. Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1982-8.
132. Latini R, Maggioni A, Masson S. What does the future hold for BNP in cardiology? *Heart* 2001;86:601-2.
133. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362:316-22.
134. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90:195-203.
135. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:202-8.
136. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:1175-83.
137. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:287-96.
138. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta.* 2001;310:193-7.
139. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
140. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail.* 2001;7:21-9.
141. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93:1963-9.

142. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, ET AL. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655-63.
143. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1014-21.
144. Rabbani LE. Acute coronary syndromes: beyond myocyte necrosis. *N Engl J Med.* 2001;345:1057-9.
145. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2868-70.
146. White M, Rouleau JL, Hall C, Arnold M, Harel F, Sirois P, et al. Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides, and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;142:1056-64.
147. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78:284-7.
148. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart.* 2001;86:638-42.
149. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Mccullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2000;21:1514-21.
150. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet.* 1993;341:1109-13.
151. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:564-8.
152. Jernberg T, Stridsberg M, Lindahl B. Usefulness of plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide (proANP) as an early predictor of outcome in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:64-6.
153. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:437-45.
154. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1264-72.

155. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002;89:463-5.
156. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108:275-81.
157. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:128-34.
158. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1909-16.
159. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760-3.
160. Boden WE, Pepine CJ. Introduction to "Optimizing management of ST-segment elevation acute coronary syndromes": harmonizing adjuvant mechanical and pharmacologic intervention. *J Am Coll Cardiol.* ; Suppl S):1S-6S.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

O VALOR DOS BIOMARCADORES SÉRICOS ASSOCIADOS AO ESCORE
TIMI DE RISCO PARA O PROGNÓSTICO DAS SÍNDROMES CORONARIANAS
AGUDAS

Euler R F Manenti^{1, 2}

Luiz Carlos Bodanese ¹

Carisi A Polanczyk^{2, 3}

¹ Serviço de Cardiologia e Unidade Coronariana do Hospital São Lucas da PUCRS, Av. Ipiranga, 6690 Sala 300, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr. Euler Manenti

Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 sala 300

90610-000, Porto Alegre, RS

Telefone: (51) 3333-7366

e-mail:eulercar@pucrs.Br

RESUMO

Introdução: Novos marcadores inflamatórios e neuro-humorais têm sido preconizados na avaliação de risco da síndrome coronariana aguda (SCA), embora o papel combinado destas informações ainda não é consensual.

Objetivos: Determinar o valor adicional de novos biomarcadores ao escore de risco TIMI na predição de eventos cardiovasculares a curto e médio prazo em pacientes com SCA sem supra-desnível ST (SCASSST).

Métodos: Pacientes consecutivos com SCASSST admitidos em Unidade Coronariana foram arrolados neste estudo. Nas primeiras 24 horas da admissão foi estabelecido o escore de TIMI e coletadas amostras de sangue para mensuração dos marcadores: NT pró-BNP, proteína C reativa ultra-sensível, CD40L e creatinina sérica. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses para avaliação de desfechos (evento combinado para internações por causa cardíaca e morte). Análise de regressão logística foi utilizada para estabelecer preditores independentes de prognóstico. Com base nos coeficientes da regressão, foi construído um escore de risco. A acurácia dos modelos é expressa pela estatística 'c'.

Resultados: Entre 172 pacientes (62 ± 13 anos, 48% homens), 72(42%) apresentava infarto agudo do miocárdio. Características associadas com maior risco de evento combinado em 30 dias foram idade (RC=1,03; IC 95% 1,00-1,06), creatinina (RC=2,4; 1,4-4,1), escore TIMI (RC=1,6; 1,2-2,2), tropoina I (RC=3,4; 1,5-7,7;), CK total (RC=2,7; 1,2-6,1) e NT pró-BNP (RC=2,9; 1,3-6,3). Na análise multivariada, creatinina, escore TIMI e NT pró-BNP permaneceram associados com pior desfecho. O escore desenvolvido foi

[TIMI + 2 * Creatinina + 3 * NT Pró - BNP]. Houve associação significativa entre o novo escore e o desfecho combinado em 30 dias (acurácia 0,77, $\chi^2=31,9$; $p<0,001$) e em 6 meses (acurácia 0,75, $\chi^2=25,3$; $p<0,001$). Nos grupos de baixo, moderado e alto risco, a taxa de eventos em 30 dias foi de 7%, 26% e 75%, respectivamente ($p<0,01$).

Conclusões: A incorporação de novos marcadores séricos, especificamente creatinina e NT pró-BNP, aumenta a acurácia clínica para avaliar risco de eventos em 30 e 180 dias. O escore simplificado proposto é de fácil aplicação, embora deva ser validado em outras populações antes do seu emprego na prática clínica.

Palavras-chave:

Síndrome coronariana aguda, estratificação de risco, BNP, creatinina, inflamação, prognóstico.

INTRODUÇÃO

A estratificação de risco em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (SCASSST) desempenha um papel importante na determinação do prognóstico a curto e longo prazo. Conhecendo-se subgrupos de risco para desfechos de interesse é possível racionalizar recursos diagnósticos e terapêuticos, buscando eficiência nas intervenções através do emprego de abordagens fundamentadas na medicina baseada em evidências^{1,2,3,4}.

Pacientes com SCASSST constituem uma população de alto risco para eventos cardíacos maiores – morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) e necessidade de revascularização – variando de 5 a 41% em curto prazo⁵. O risco para eventos futuros pode ser estimado por variáveis isoladas da história clínica^{6,7,8}, exame físico⁹, alterações eletrocardiográficas¹⁰, marcadores de necrose miocárdica¹¹ ou uso de uma abordagem integrada como o escore TIMI de risco (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score*)¹² e a classificação de Eugene Braunwald¹³.

Uma nova estratégia para a estratificação de risco utilizando múltiplos marcadores sorológicos com acesso simultâneo de biomarcadores de necrose miocárdica, disfunção ventricular e atividade inflamatória vascular foi proposta recentemente^{14,15}.

O papel da inflamação e seus marcadores são atualmente bem reconhecidos em pacientes com SCASSST^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30}. Além disso, novos biomarcadores não-inflamatórios têm sido extensamente estudados nessa população. A mensuração dos peptídeos natriuréticos como o Peptídeo natriurético Cerebral (BNP) e a sua fração terminal NT pró-BNP (fragmento N-

terminal do pró-hormônio BNP) parece aprimorar a estratificação de risco nos pacientes com SCASSST³¹. Porém, a maioria da informação disponível é oriunda de análises retrospectivas de bancos de dados de ensaios clínicos randomizados. Portanto, são necessários novos estudos que comprovem a utilidade de biomarcadores séricos em uma abordagem integrada do prognóstico das síndromes coronarianas agudas em grupos heterogêneos e não selecionados de pacientes.

O presente estudo propõe-se a avaliar o valor adicional de múltiplos marcadores inflamatórios e neurohumorais séricos em relação ao escore TIMI de risco, na predição de risco de eventos cardíacos em pacientes com SCASSST na prática clínica atual.

PACIENTES E MÉTODOS

População estudada

Foi estudada uma coorte prospectiva composta por 172 pacientes internados consecutivamente com suspeita clínica de SCASSST, admitidos na Unidade de Tratamento Coronariano (UTC) de um hospital universitário de referência, prestador de cuidados terciários, na área metropolitana de Porto Alegre no período abril de 2002 a novembro de 2003. Foram elegíveis para participar do estudo pacientes com dor precordial de repouso, caracterizando o diagnóstico clínico de SCASSST, com ou sem infradesnivelamento do segmento ST ou alterações da onda T de etiologia isquêmica na entrada do estudo. Foram excluídos pacientes portadores de doenças inflamatórias, neoplásicas ou auto-imunes conhecidas. Indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Coleta dos Dados

Todos pacientes foram avaliados através de um formulário padrão de coleta de dados que incluiu variáveis da história clínica, exame físico, exames complementares e conduta médica hospitalar.

O eletrocardiograma foi realizado na chegada do paciente, diariamente durante a internação na UTC e quando indicado, segundo rotinas da unidade. Depressão do segmento ST foi considerado infradesnivelamento de 1 mm ou mais em, pelo menos, um dos eletrocardiogramas realizado nas primeiras 24 horas.

Após obtenção do consentimento informado foram coletadas amostras de sangue periférico, com tempo médio de 12 horas após internação, para as dosagens de níveis séricos de Proteína C ultrasensível (PCR-us), NT pró-BNP (fragmento N-terminal do pró-hormônio BNP), e CD40 ligante solúvel (CD40L). As amostras foram centrifugadas e congeladas a -70° C. Exames bioquímicos e hematológicos de rotina, além dos biomarcadores, foram analisados no laboratório central do hospital.

Foram coletadas amostras de sangue em 6, 12 e 24 horas, após a internação para dosagens de creatina fosfoquinase (CK e CK-MB) e troponina I.

A classificação do escore TIMI de risco foi realizada de rotina na discussão diária dos casos clínicos pela equipe assistencial da UTC, sendo registrada em banco de dados. O escore TIMI de risco definiu as seguintes categorias de risco: baixo risco (escore 0 a 2), risco intermediário (escore 3 e 4) e alto risco (escore 5 a 7)¹².

Definições e desfechos

O termo síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST foi empregado para designar pacientes com diagnóstico clínico de angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM SSST), quando havia elevação de marcadores séricos de necrose miocárdica (Troponina I, CK e CK-MB)⁵.

Todos os pacientes foram acompanhados por 180 dias ou até a morte. O seguimento foi realizado através de contato telefônico por uma equipe treinada. O desfecho de interesse pesquisado foi o desfecho combinado de mortalidade total e hospitalização por causa cardíaca (HCC), definido previamente como

hospitalização por novos episódios de dor precordial prolongada no repouso, dispnéia ou necessidade de revascularização miocárdica.

Análise Laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas em frasco sem anticoagulante. As amostras foram centrifugadas após 30 minutos da coleta e o soro foi congelado a temperatura de -70°C. Este soro foi utilizado para mensurar níveis de NT pró-BNP e CD40L. Uma única amostra de NT pró-BNP foi mensurada através de imunoensaio “sanduíche” (Elecsys 210, Roche). A variação analítica do teste de NT pró-BNP foi de 5 a 35000 ng/L. CD40L foi medido por ensaio enzimático de imunoabsorção (R & D System)²³. Proteína C reativa ultrasensível foi analisada por imunonefelometria usando partículas intensificadas (Dade Behring), com variação analítica de 0,175 a 1100 mg/dl e coeficiente de variação de 7,6%. Os investigadores foram cegados para os resultados desses exames até o final do estudo.

Os níveis séricos de troponina I foram determinados utilizando ensaio de quimioluminescência (Immulite Turbo). O limite superior para diagnóstico de IAM recomendado pelo laboratório para troponina I foi de 1,0 ng/ml. Os limites superiores da normalidade para creatinafosfoquinase (CK) e sua subfração MB foram de 70 mg/dl e 10 mg/dl, respectivamente.

O ponto de corte para o NT pró-BNP foi de 400 pg/L, estabelecido através de estatística “C” pela curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) relacionando com as concentrações de NT pró-BNP e mortalidade em 180 dias. Para os níveis de PCR-us e CD40L foram calculados os tertis de distribuição na

amostra estudada. Os pontos de corte definidos para PCR-us foram de 0,27 mg/dl e 0,90 mg/dl e para CD40L de 0 µg/L e 0,47 µg/L.

Análise Estatística

Os resultados para variáveis contínuas foram apresentados através de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilício e para as variáveis categóricas número de casos e percentuais.

A análise de regressão logística foi utilizada para determinar associação com desfecho composto de mortalidade total e hospitalização de causa cardíaca em 30 e 180 dias com as características de entrada.

Na medida em que o escore de risco TIMI está validado, a regressão logística multivariada foi realizada para avaliar a associação entre este escore e demais variáveis identificadas na análise univariada com o desfecho combinado de interesse. A partir do modelo multivariado foi construído um novo escore denominado escore TIMI de risco modificado (TRM). O valor adicional das variáveis isoladas e o novo escore modificado em comparação com o escore de risco TIMI foi estabelecido através da área sob a curva ROC.

O teste do qui-quadrado foi usado para avaliar associação entre o novo escore e os desfechos de morte e hospitalização por causa cardíaca no seguimento do estudo. Para análise univariada, todos os testes foram bilaterais e nível de significância de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS para Windows, versão 10,0,0.

RESULTADOS

Características da amostra

O estudo foi constituído por 172 pacientes consecutivos com diagnóstico de SCASSST (tabela 1). A média de idade foi de $62,0 \pm 12,7$ anos, 47,7% eram do sexo masculino, 84% apresentavam angina de repouso primária nas últimas 48 horas, classe IIIB de Braunwald¹³ e 42,4% apresentavam IAM SSST. O escore TIMI de risco foi considerado baixo, intermediário e alto em 16,3%, 55,2% e 28,5%, respectivamente.

A mediana da creatinina foi 0,9 mg/dl (0,8 a 1,19 mg/dl) e a mediana do pico das três amostras de troponina foi 0,6 ng/ml (0,5 a 2,9 ng/ml). Para PCR-us a mediana foi de 0,5 mg/dL (0,1 a 1,5 mg/dL) e para o NT pró-BNP e CD40L, a mediana de amostra única foi de 275,6 pg/ml (46,5 a 1208,5 pg/ml) e 0,1 µg/L (0,0 a 0,8 µg/L) respectivamente.

Em relação ao tratamento farmacológico utilizado durante a internação hospitalar: 93,6% dos pacientes receberam AAS; 87,8%, clopidogrel; 94,8%, heparina (não-fracionada ou heparina de baixo peso molecular); 79,1% beta-bloqueadores; 62,2%, inibidores da enzima conversora da angiotensina e 19,2%, bloqueadores dos receptores plaquetários glicoprotéicos IIb IIIa e 82% estatinas.

A revascularização miocárdica foi realizada por intervenção coronariana percutânea (ICP) em 25,6% dos pacientes e por cirurgia de revascularização miocárdica, em 11,6% durante a internação de referência.

Desfechos e Preditores

A mortalidade em 30 dias foi de 7,0%, sendo que 19,2% dos pacientes necessitaram outra internação por motivo cardíaco ou evoluíram para óbito. Em um período de seis meses estes eventos duplicaram (figura 1).

As características de ingresso no estudo associadas com risco de morte/HCC em 30 dias na análise univariada foram: idade (razão de chance (RC)=1,03; intervalo de confiança (IC de 95%) 1,00-1,06; p=0,040), creatinina (RC=2,42; IC de 95%: 1,41-4,13; p=0,001), escore TIMI de risco (RC=1,61; IC de 95%: 1,18-2,20; p=0,003), troponina I (RC=3,45; IC de 95%:1,54-7,73; p=0,003), CK (RC=2,65; IC de 95%: 1,15-6,07; p=0,022) e NT pró-BNP (RC=2,86; IC de 95%: 1,29-6,32; p=0,010) (tabela 2).

As características de ingresso associadas com risco de morte/HCC em 6 meses foram: idade (RC=1,04; 1,01-1,07; p=0,003), infarto prévio (RC=2,09; 1,10-3,98; p=0,025), creatinina (RC=3,75; 1,57-8,97; p=0,003), escore TIMI de risco (RC=1,73; 1,32-2,27; p<0,001), depressão do segmento ST \geq 1mm (RC=3,15; 1,05-9,40; p=0,040), troponina I (RC=2,56; 1,34-4,90; p=0,005) e NT pró-BNP (RC=2,32; 1,20-4,48; p=0,012). Não houve associação da PCR-us e CD40L com os desfechos no estudo (tabela 3).

Na regressão logística multivariada os níveis de creatinina, o escore TIMI de risco e o NT pró-BNP relacionaram-se, de modo independente, com os desfechos de HCC/morte em 30 dias. O risco aumentou em 1,41 vezes para cada ponto do escore de TIMI, 2,18 por mg/dl de creatinina basal e 2,65 quando o NT pró-BNP foi maior que 400 ng/ml na chegada. Essa associação pode ser traduzida matematicamente pela seguinte equação:

$$1,41* \text{TIMI} + 2,18* \text{Creatinina} + 2,65* \text{NT pró-BNP}$$

Em 6 meses as mesmas variáveis mostraram-se relacionadas com o desfecho, com a razão de risco bastante semelhante. A equação matemática resultante é a seguinte:

$$1,49* \text{TIMI} + 2,59* \text{Creatinina} + 2,30* \text{NT pró-BNP}$$

Para demonstrar o valor adicional que a inclusão de variáveis como creatinina e NT pró-BNP trazem ao escore TIMI de risco foi criado um modelo, matematicamente simplificado, utilizando-se o coeficiente de risco de cada variável, expresso pela sua respectiva razão de chance arredondada. O escore foi calculado com a seguinte equação:

$$\text{TIMI} + 2* \text{Creatinina} + 3* \text{NT pró-BNP}$$

Os pontos de corte que maximizam os valores de especificidade e sensibilidade para o desfecho combinado (morte/HCC) para as variáveis creatinina, NT pró-BNP, escore TIMI de risco e escore modificado estão demonstrados na tabela 4, além da área sob a curva ROC e seus respectivos intervalos de confiança.

De um modo geral, cada variável apresenta acurácia que variou de 0,61 a 0,72, sendo maior para escore de risco TIMI e creatinina (tabela 4). Com a inclusão no modelo de todas as variáveis a capacidade preditiva aumentou de maneira significativa para 0,77 (0,68-0,86) em curto prazo, e para 0,75 (0,68-0,83) em médio prazo (tabela 4).

Na figura 2 observa-se graficamente que a área sob a curva do escore modificado é superior às demais curvas para os dois desfechos em 30 dias e 180 dias.

O grupo foi estratificado em tercios do novo escore e avaliado pela ocorrência dos desfechos. A figura 3 mostra que houve associação estatisticamente significativa entre o novo escore e o desfecho HCC/Morte até 30 dias ($\chi^2=31,9$; $p<0,001$) e entre o novo escore e o desfecho HCC/Morte até 6 meses ($\chi^2=25,3$; $p<0,001$). Em ambos os casos quanto maior for a categoria de risco no novo escore maior é o percentual de casos de HCC/Morte.

Quando os pacientes foram estratificados pelo escore de risco TIMI e o escore modificado, observa-se que as informações foram independentes e aditivas, especialmente nos grupos de moderado e alto risco. Tanto em 30 dias (figura 4) quanto em 6 meses (figura 5), pacientes de baixo risco pelo TIMI tiveram uma probabilidade de eventos não estatisticamente diferente de acordo com o escore modificado. Por outro lado, o grupo de risco intermediário (20% risco eventos em 30 dias), pode ser estratificado em 3 grupos, com taxa de eventos que variaram de 11% a 75% de acordo com escore modificado (figura 4). O mesmo foi observado para o grupo de risco alto e em seguimento de 180 dias (figura 5).

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstra que a abordagem integrada para estratificação de risco dos pacientes com SCASSST, utilizando múltiplos marcadores séricos como creatinina e NT pró-BNP, em associação com o escore TIMI de risco, tem valor prognóstico superior a este escore isoladamente para a identificação de desfechos cardiovasculares desfavoráveis em 30 e 180 dias, em uma população heterogênea consecutiva atendida no Brasil.

A maioria dos dados referentes à utilidade de biomarcadores para o prognóstico nas SCA são derivados de análises subsidiárias de ensaios clínicos. Os dados foram obtidos na prática clínica e representam o mundo real de pacientes com SCASSST em nosso meio. Utilizamos uma estratégia integrada para determinar o prognóstico, onde o escore TIMI de risco foi o instrumento central. Quando adicionamos as variáveis NT pró-BNP e creatinina sérica nas primeiras 24 horas de internação, podemos facilmente melhorar a acurácia prognóstica. Construindo um novo escore de risco, o qual batizamos de *TRM* (TIMI RISK Modificado), demonstramos o valor aditivo que uma única mensuração de NT pró-BNP e creatinina sérica pode ter sobre o mais utilizado instrumento da atualidade para estratificação de risco, o escore TIMI. Quando os pacientes foram estratificados pelo escore de risco TIMI e o escore modificado, as informações foram independentes e aditivas, especialmente nos grupos de moderado e alto risco.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é um hormônio cardíaco circulante, liberado, principalmente, pelos ventrículos em resposta ao estresse de suas paredes³². O BNP é produzido como um pró-hormônio, pró-BNP, o qual é

enzimaticamente clivado em BNP e uma porção terminal e uma porção amino terminal do pró-hormônio, o NT-BNP. Recentemente, tanto o BNP como o NT pró-BNP, obtidos nos primeiros dias após um episódio de SCA, mostraram-se variáveis prognósticas independentes, preditivas de mortalidade^{31,33,34}. Nossos resultados, utilizando o desfecho composto de morte e internação hospitalar por causa cardíaca, reforça a capacidade prognóstica do NT pró-BNP em uma coorte prospectiva de pacientes com SCASSST. Embora o mecanismo responsável pela associação entre mortalidade e NT pró-BNP não pudesse ser esclarecido por nosso estudo, algumas hipóteses têm sido levantadas na literatura. Elevações precoces podem refletir a consequência de repetidos episódios de isquemia miocárdica nas últimas horas. Entretanto, a magnitude do aumento deste pró-hormônio, pode refletir a magnitude do insulto isquêmico mais do que a extensão da necrose miocárdica^{35,36,37}. O NT pró-BNP talvez seja o mais importante biomarcador sérico para predizer mortalidade em pacientes com SCA³⁴. Estudo publicado por Bazzino et al³⁸ em 2004, também comprovou o valor prognóstico aditivo do NT pró-BNP sobre o escore TIMI de risco e a classificação prognóstica do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* (ACC/AHA). O NT pró-BNP foi a variável com maior poder preditivo de mortalidade. Entretanto, não esteve correlacionado com a chance de risco para novo IAM em curto e longo prazo.

As limitações do nosso estudo para explicar o mecanismo pelo qual o escore de TIMI risco modificado, pelo NT pró-BNP e a creatinina, esteve associado com o desfecho combinado de morte/hospitalização de causa cardíaca são importantes. Não ajustamos o valor prognóstico do NT pró-BNP com o nível de função ventricular esquerda em nossos pacientes. Não podemos oferecer

dados da utilidade do NT pró-BNP em predizer o risco subsequente de insuficiência cardíaca, pois, não coletamos essa informação no seguimento. Além disso, não podemos excluir que mensurações seriadas de marcadores cardíacos possam fornecer informação prognóstica mais completa que uma única determinação realizada no ingresso do paciente.

O ponto de corte utilizado para o NT pró-BNP em nossa coorte foi derivado da análise por estatística C (curva ROC), valor próximo à mediana, de 400 ng/l. Estudos publicados recentemente sustentam, com valores semelhantes, nossa escolha^{31,34,38,39}.

Medidas tradicionais da função renal, tais como creatinina sérica e estimativa de depuração de creatinina, fornecem informação prognóstica independente em pacientes com SCA⁴⁰. Novos marcadores da função renal, considerados superiores à creatinina, como a Cistatina-C sérica, melhoram substancialmente a estratificação de risco dos pacientes com SCASSST⁴¹. Nosso estudo confirma o poder dos níveis de creatinina sérica como variável independente de risco. A magnitude do efeito foi observado em até 6 meses, na razão de chance (RC) de 3,75 como medida isolada e após análise multivariada de 2,59.

Outros marcadores avaliados não foram relacionados com desfechos. Por exemplo, a PCR não esteve associada com os desfechos combinado de morte e internação por causa cardíaca no seguimento de 6 meses. Dados semelhantes foram recentemente publicados pelo *Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri* (ANMCO)⁴². Em 1.773 pacientes internados consecutivamente com diagnóstico de SCA foram mensurados níveis de

troponina I e de PCR-us. No modelo multivariado somente a Troponina I estava associada independentemente com o risco de morte ou (re) infarto (desfecho primário combinado) enquanto os níveis de PCR-us apresentaram associação significativa apenas para o desfecho secundário de mortalidade total, RC de 1,7 (IC 95%, 1,1- 2,6; $p=0,01$). É de importância salientar que a inclusão dos biomarcadores não aumentou a capacidade prognóstica do modelo. Os índices da estatística C (curva ROC) foram semelhantes para ambos os desfechos⁴².

Embora consideremos as células sangüíneas brancas como as principais mediadoras da inflamação, um papel de destaque das plaquetas tem sido ultimamente reconhecido^{43,44}. Apesar de serem enucleadas as plaquetas são ricas em mediadores inflamatórios. Originalmente acreditava-se que receptor CD40L fosse originário dos linfócitos T; sabe-se que 90% do CD40L do organismo é produzido nas plaquetas. Sendo assim, marcadores de atividade plaquetária que possam ser usados para identificar atividade da doença isquêmica aguda, antes da ocorrência de necrose miocárdica, podem fornecer importante informação para o diagnóstico e, também, estratificação terapêutica em pacientes com SCA⁴⁵. Os níveis séricos do CD40L foram avaliados em 1.088 pacientes selecionados para o estudo CAPTURE²³. O CD40L identificou pacientes de alto risco e apontou aqueles que tiveram maior benefício com o uso de abciximab. Quando comparado com as troponinas, manteve valor preditivo independente e adicional, indicando que a medida de ambos marcadores é desejável⁴⁶. Outros estudos falharam em demonstrar a relação CD40L com prognóstico de SCA. Parte desta dificuldade pode ser atribuída a problemas técnicos de coleta e mensuração. Drogas antiplaquetárias como o Clopidogrel podem diminuir a expressão do CD40L⁴⁷, podendo afetar seus níveis séricos⁴⁸. Em nossa amostra

87,8 % dos pacientes receberam 300 mg de clopidogrel imediatamente após o diagnóstico de SCASSST. Acreditamos que esta estratégia terapêutica determinou os baixos níveis séricos CD40L, influenciando na capacidade preditiva deste marcador inflamatório na população estudada.

A estratégia de utilizar múltiplos marcadores, empregando um conjunto de biomarcadores que traduzam diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas SCA, pode melhorar significativamente a visão prognóstica destes pacientes¹⁵. Várias limitações devem ser reconhecidas: a relação entre o risco relativo e os desfechos entre os diversos biomarcadores, por exemplo, o BNP e NT pró-BNP são potentes preditores do risco de mortalidade, mas exibem uma fraca associação com eventos isquêmicos recorrentes^{34,38,49}. Dados semelhantes existem para PCR-us⁴². Assim, o peso de cada marcador para prognosticar o risco de mortalidade será diferente quando avaliamos o risco de IAM recorrente. Tal diferença pode estar relacionada com o mecanismo fisiopatológico que cada biomarcador traduz⁵⁰.

O grande desafio para o novo paradigma - o uso de múltiplos marcadores sorológicos para estratificação do risco - é comprovar seu valor no processo de tomada de decisão terapêutica nos pacientes com SCA. As troponinas já superaram este desafio^{51,52}. Atualmente não dispomos de uma consistente base de evidências para guiar o tratamento em resposta de níveis alterados de BNP, NT pró-BNP⁴⁹ e PCR-us. Existem razões para acreditarmos que, em um futuro próximo, as abordagens terapêuticas apropriadas serão elegíveis de acordo com os diferentes padrões de alteração de biomarcadores em pacientes com SCA.

A necessidade de uma abordagem integrada para o prognóstico foi reconhecida há mais de uma década com a classificação da AI proposta por

Braunwald⁵³. O escore TIMI de risco para os pacientes com SCASSST é um instrumento simples e clinicamente efetiva para estratificação do risco, que pode rapidamente fornecer informação prognóstica nesta população. Apresenta boa performance em estratificar risco tanto em curto prazo (14 dias) quanto em médio prazo (6 meses)¹². Este escore também é utilizado para definir um gradiente de benefício com vários tratamentos, facilitando sobremaneira o processo de decisão, selecionando os pacientes para terapêutica anti-plaquetária⁵⁴ e anti-trombótica⁵⁵ mais agressiva, como também seleciona indivíduos para estratégia invasiva precoce⁵⁴.

Entretanto sua acurácia é apenas moderada para identificar pacientes que desenvolverão eventos cardiovasculares de relevância num futuro próximo. A literatura e a prática clínica sinalizam a necessidade de mais informação a respeito da utilidade da inclusão de novos marcadores sorológicos que possam melhorar o entendimento fisiopatológico e a abordagem prognóstica nos pacientes com SCA.

CONCLUSÕES

Nossos achados confirmam o valor prognóstico aditivo do uso de biomarcadores séricos, especificamente NT pró-BNP e creatinina, associados ao escore TIMI de risco. Este estudo sugere que um novo escore, construído a partir de um modelo multivariado (*TRM*) de simples aquisição e fácil aplicação na rotina clínica, agrega valor prognóstico significativo. Embora um modelo preditivo bem construído possa funcionar adequadamente dentro da coorte de origem, não é garantia que irá funcionar igualmente em outras populações. Apesar dos achados descritos, o novo escore deverá ser validado no espectro das SCA.

Tabela 1. Características demográficas e fatores de risco para doença coronariana em pacientes com diagnóstico de SCASSST (n=172).

	n* (%)
Idade	62,0±12,7
Sexo	
Masculino	82 (47,7)
Feminino	90 (52,3)
Fatores de Risco	
Diabete melitus	59 (34,3)
Hipertensão	149 (86,6)
Hipercolesterolemia	109 (63,4)
IAM prévio	71 (41,3)
Revascularização miocárdica prévia	68 (39,5)
Classificação de Braunwald	
IIIB	146 (84,9)
Escore de risco TIMI	
Baixo	28 (16,3)
Intermediário	95 (55,2)
Alto	49(28,5)
Infra de ST	55 (32,0)
Troponina I Alterado (≥ 1 ng/mL)	72 (42,1)
CK Alterado (≥ 70 mg/dl)	43 (25,7)
CK-MB Alterado (≥ 10 mg/dl)	63 (36,6)
Achados angiográficos	
Coronárias angiograficamente normais	14 (11,0)
Lesões multarteriais	79 (45,9)

- Média \pm DP quando a variável for contínua.

Tabela 2 - Fatores associados ao desfecho HCC e/ou morte aos 30 dias dos pacientes com diagnóstico de SCASSST (n =172).

CARACTERÍSTICAS	n (%)	ANÁLISE UNIVARIADA		ANÁLISE MULTIVARIADA	
		RC (IC 95%)	p	RC (IC 95%)	p
Sexo					
Mulheres	14 (16,7)	1			
Homens	19 (24,4)	1,61 (0,74; 3,48)	0,227		
Idade		1,03 (1,00; 1,06)	0,040		
Fatores de risco					
Diabete melito					
Não	21 (19,8)	1			
Sim	12 (21,4)	0,91 (0,41; 2,01)	0,808		
Infarto prévio					
Não	15 (15,8)	1			
Sim	18 (26,9)	1,96 (0,90; 4,24)	0,088		
Revascularização prévia					
Não	28 (19,6)	1			
Sim	5 (26,3)	1,47 (0,49; 4,41)	0,495		
Creatinina		2,42 (1,41; 4,13)	0,001	2,18(1,33; 3,57)	0,002
Escore de risco TIMI		1,61 (1,18; 2,20)	0,003	1,41(1,01; 1,97)	0,045
Depressão do segmento ST \geq 1mm					
Não	27 (18,8)	1			
Sim	12 (66,7)	2,17 (0,75; 6,29)	0,155		
Troponina I					
Normal(<1 ng/mL)	11 (12,0)	1			
Alterado(\geq 1 ng/mL)	22 (31,9)	3,45 (1,54; 7,73)	0,003		
CK					
Normal(<70 mg/dl)	18 (15,4)	1			
Alterado(\geq 70 mg/dl)	13 (32,5)	2,65 (1,15; 6,07)	0,022		
CK MB					
Normal(<10 mg/dl)	18 (17,6)	1			
Alterado(\geq 10 mg/dl)	15 (25,0)	1,55 (0,72; 3,38)	0,264		
Prot-C(tercis)					
\leq 0,27 mg/dl	15 (25,4)	1	0,231		
0,28 mg/L a 0,90 mg/dl	6 (12,2)	0,41 (,014; 1,15)	0,091		
>0,90 mg/dl	12 (22,2)	0,84 (0,35; 2,00)	0,690		
NT pró-BNP					
\leq 400 pg/ml	12 (13,0)	1		1	0,035
>400 pg/ml	21 (30,0)	2,86 (1,29; 6,32)	0,010	2,65(1,07; 6,55)	
CD40L(tercis)					
\leq 0,00 μ g/L	17(27,9)	1	0,116		
0,01 a 0,47 μ g/L	6(12,8)	0,45 (0,11; 1,81)	0,261		
\geq 0,48 μ g/L	10(18,5)	0,12 (0,01; 1,03)	0,054		

Tabela 3 - Fatores associados ao desfecho HCC e/ou morte aos 6 meses dos pacientes com diagnóstico de SCASSST (n =172).

CARACTERÍSTICAS	n (%)	ANÁLISE UNIVARIADA		ANÁLISE MULTIVARIADA	
		RC (IC 95%)	p	RC (IC 95%)	p
Sexo					
Mulheres	41 (49,4)	1			
Homens	32 (42,7)	0,76 (0,41; 1,43)	0,397		
Idade					
		1,04 (1,01; 1,07)	0,003		
Fatores de risco					
Diabete melito					
Não	43 (41,7)	1			
Sim	30 (50,4)	1,67 (0,87; 3,24)	0,126		
Infarto prévio					
Não	36(38,7)	1			
Sim	37(56,9)	2,09 (1,10; 3,98)	0,025		
Revascularização prévia					
Não	64(45,7)	1			
Sim	9(50,0)	1,19 (0,44; 3,17)	0,732		
Creatinina		3,75 (1,57; 8,97)	0,003	2,59 (1,13; 5,96)	0,025
Escore de risco TIMI		1,73 (1,32; 2,27)	<0,001	1,49 (1,11; 1,99)	0,008
Depressão do segmento ST \geq 1mm					
Não	61 (43,3)	1			
Sim	12 (70,6)	3,15 (1,05; 9,40)	0,040		
Troponina I					
Normal (<1 ng/mL)	33 (36,7)	1			
Alterado (\geq 1 ng/mL)	40 (59,7)	2,56 (1,34; 4,90)	0,005		
CK					
Normal (<70 mg/dl)	49 (43,4)	1			
Alterado (\geq 70 mg/dl)	22 (55,0)	1,60 (0,77; 3,30)	0,206		
CK MB					
Normal(<10 mg/dl)	44 (44,0)	1			
Alterado(\geq 10 mg/dl)	29 (50,0)	1,27 (0,66; 2,43)	0,466		
Prot-C(tercis)					
\leq 0,27 mg/dl	32 (54,2)	1	0,250		
0,28 mg/dl a 0,90 mg/dl	18 (38,3)	0,52 (0,24; 1,14)	0,104		
>0,90 mg/dl	23 (44,2)	0,67 (0,32; 1,42)	0,294		
NT pró-BNP					
\leq 400 pg/mL	32 (35,2)	1		1	
>400 pg/mL	40 (60,6)	2,32 (1,20; 4,48)	0,012	2,30 (1,12; 4,71)	0,022
CD40L					
\leq 0,00 μ g/L	27 (45,0)	1	0,904		
0,01 a 0,47 μ g/L	23 (48,9)	1,17 (0,54; 2,52)	0,686		
\geq 0,48 μ g/L	23 (45,1)	1,00 (0,47; 2,13)	0,992		

Tabela 4 - Curva ROC do desempenho prognóstico do NT pró-BNP, creatinina, escore TIMI de risco e escore TIMI de risco modificado (TRM) em pacientes com SCASSST (n=172)

HCC e/ou Morte aos 30 dias							
Variáveis	Ponto de máximo			Área	p	IC 95%	
	Valor	Especificidade	Sensibilidade			Limite inferior	Limite superior
NT pró-BNP ^c	385,4	66,7	62,0	0,609	0,054	0,478	0,740
Creatinina	1,1	48,5	86,0	0,717	0,000	0,616	0,818
Escore TIMI de risco	4,5	48,5	75,2	0,652	0,007	0,548	0,755
Escore TIMI de risco modificado ^b TRM	7,4	81,8	62,8	0,768	<0,001	0,676	0,859

HCC e/ou Morte aos 6 meses							
NT pró-BNP ^c	385,4	57,5	69,4	0,608	0,020	0,517	0,698
Creatinina	0,95	54,8	68,2	0,686	0,000	0,604	0,769
Escore TIMI de risco	4,5	42,5	82,4	0,675	0,000	0,592	0,758
Escore TIMI de risco modificado ^b TRM	6,7	69,9	67,1	0,754	<0,001	0,680	0,828

^a Hipótese nula: área verdadeira = 0.5.

^b Escore TIMI de risco modificado = TIMI + 2 * Creatinina + 3 * NT pró-BNP^c

^c NT pró-BNP igual a zero se NT pró-BNP menor ou igual a 400 e igual a 1 se NT pró-BNP maior que 400.

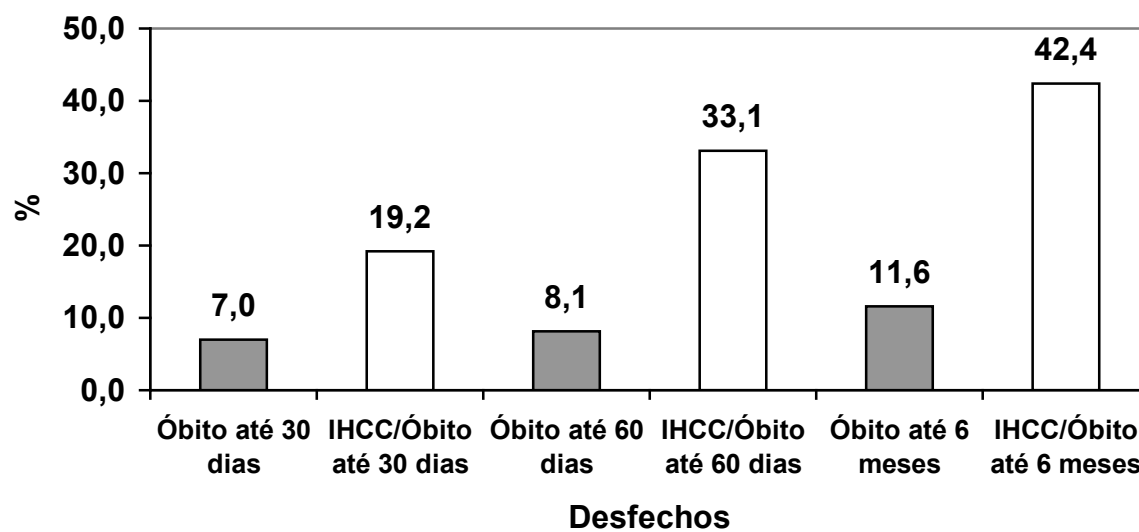


Figura 1. Distribuição dos desfechos em pacientes com diagnóstico de SCASST (n=172).

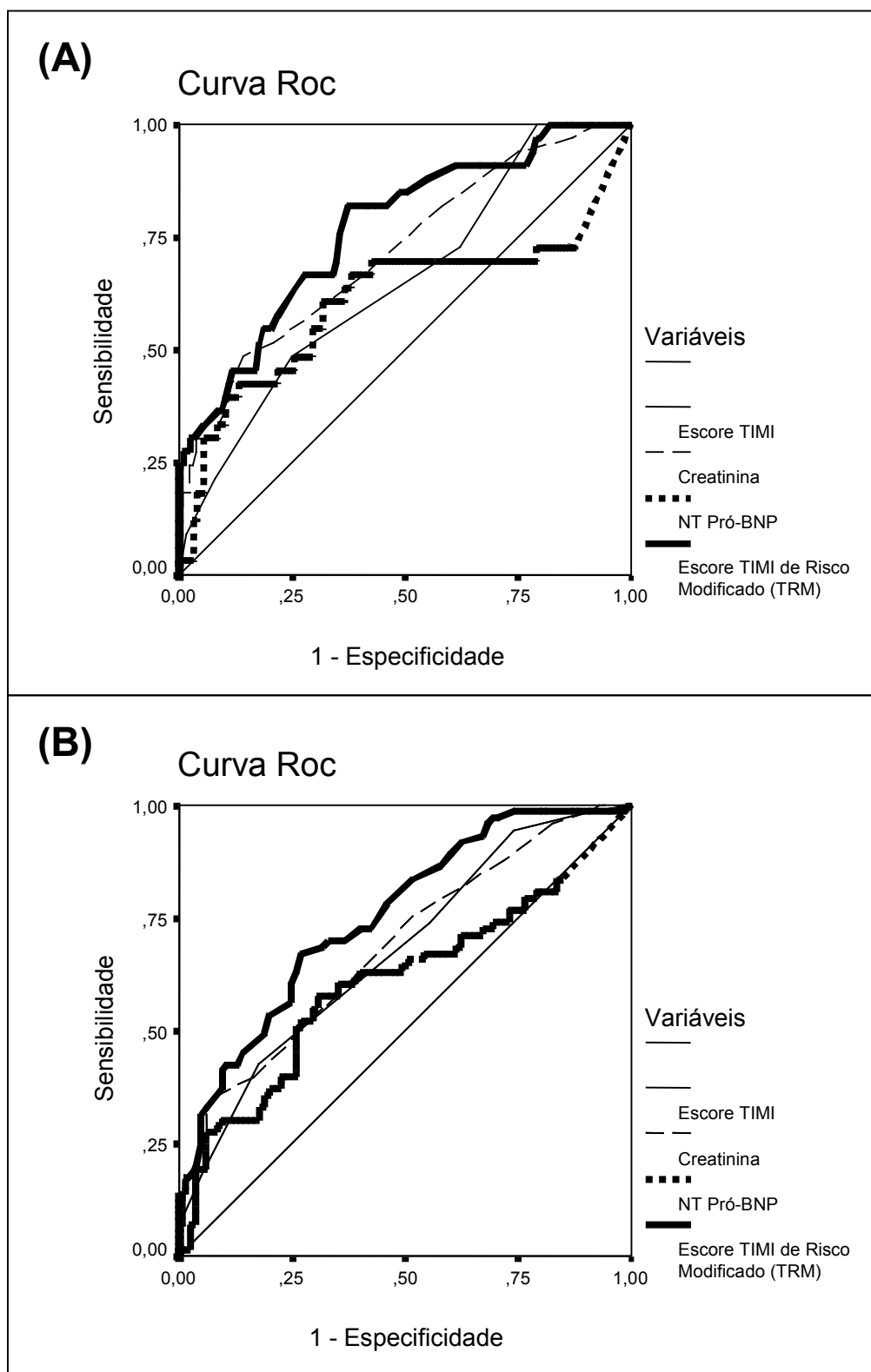


Figura 2. Curva ROC para o desfecho combinado de HCC/morte aos 30 dias (A) e aos 6 meses (B) dos pacientes com diagnóstico de SCASSST. (n=172).

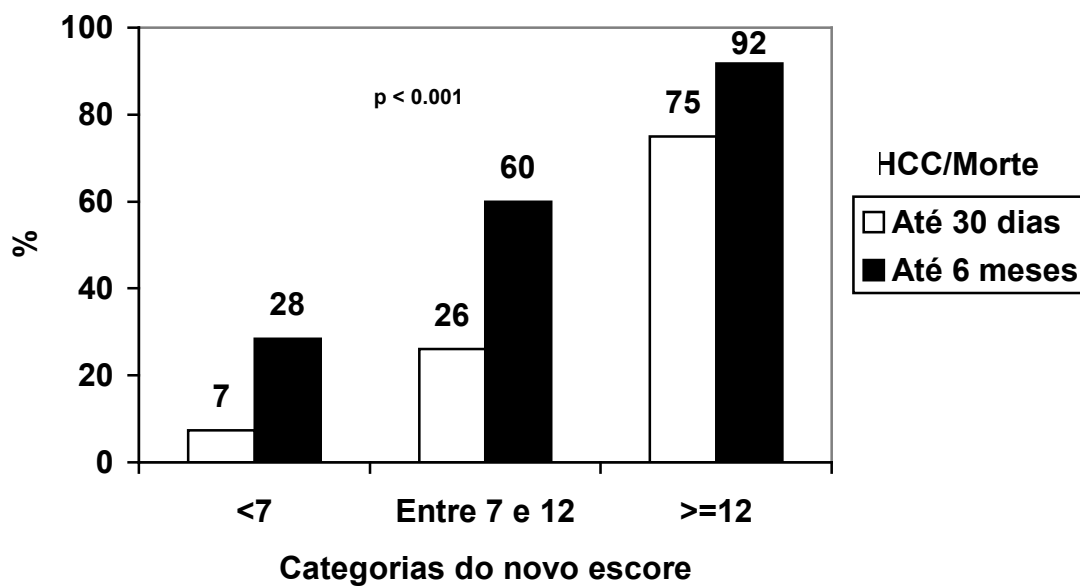


Figura 3. Percentual de casos de HCC/morte por categoria do novo escore.

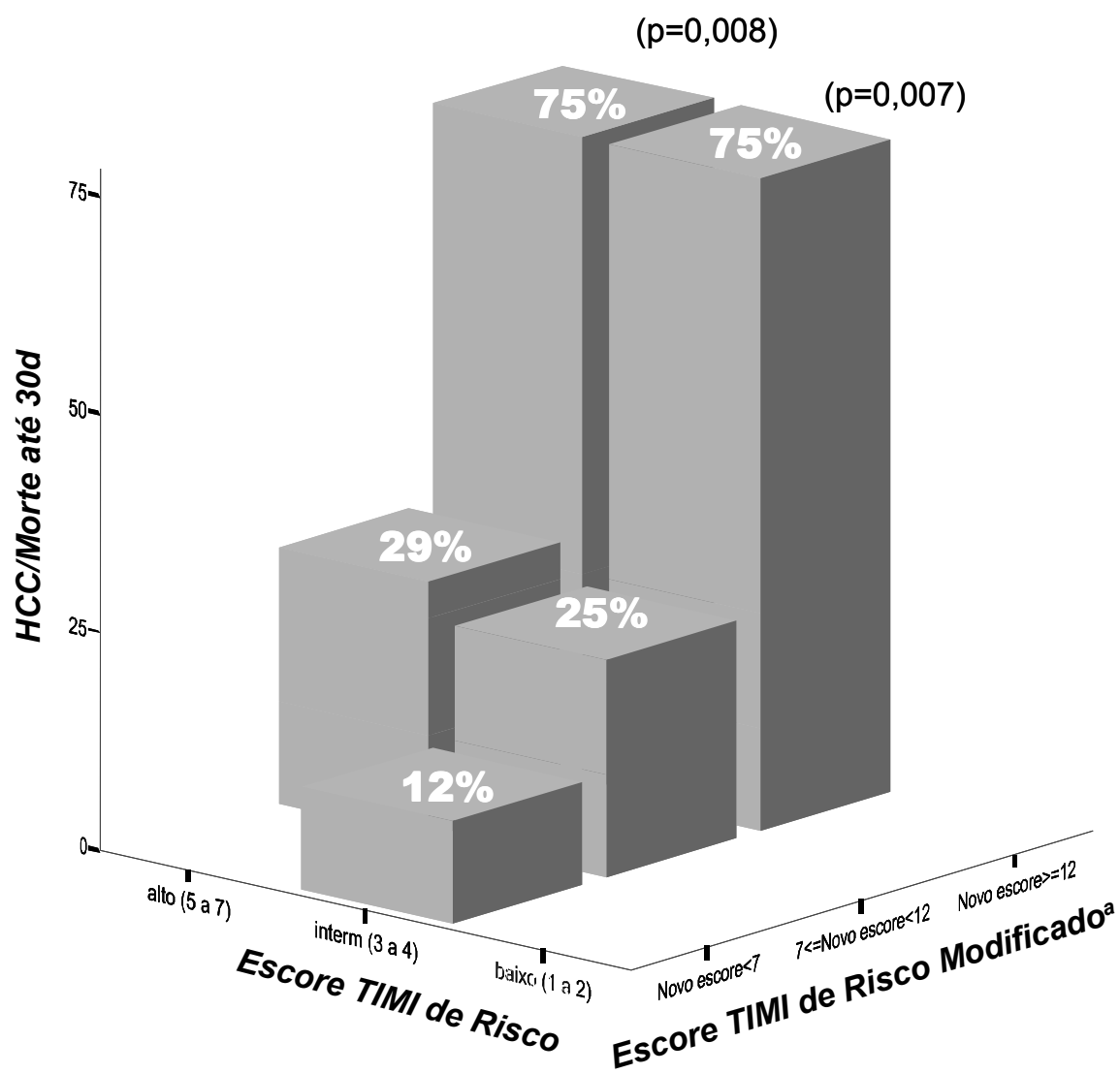


Figura 4. Desfecho combinado de HCC e morte em 30 dias estratificado pelo escore TIMI de risco e escore TIMI de risco modificado (n=172).

^a $TIMI + 2 * Creatinina + 3 * NT \text{ pró-BNP}$

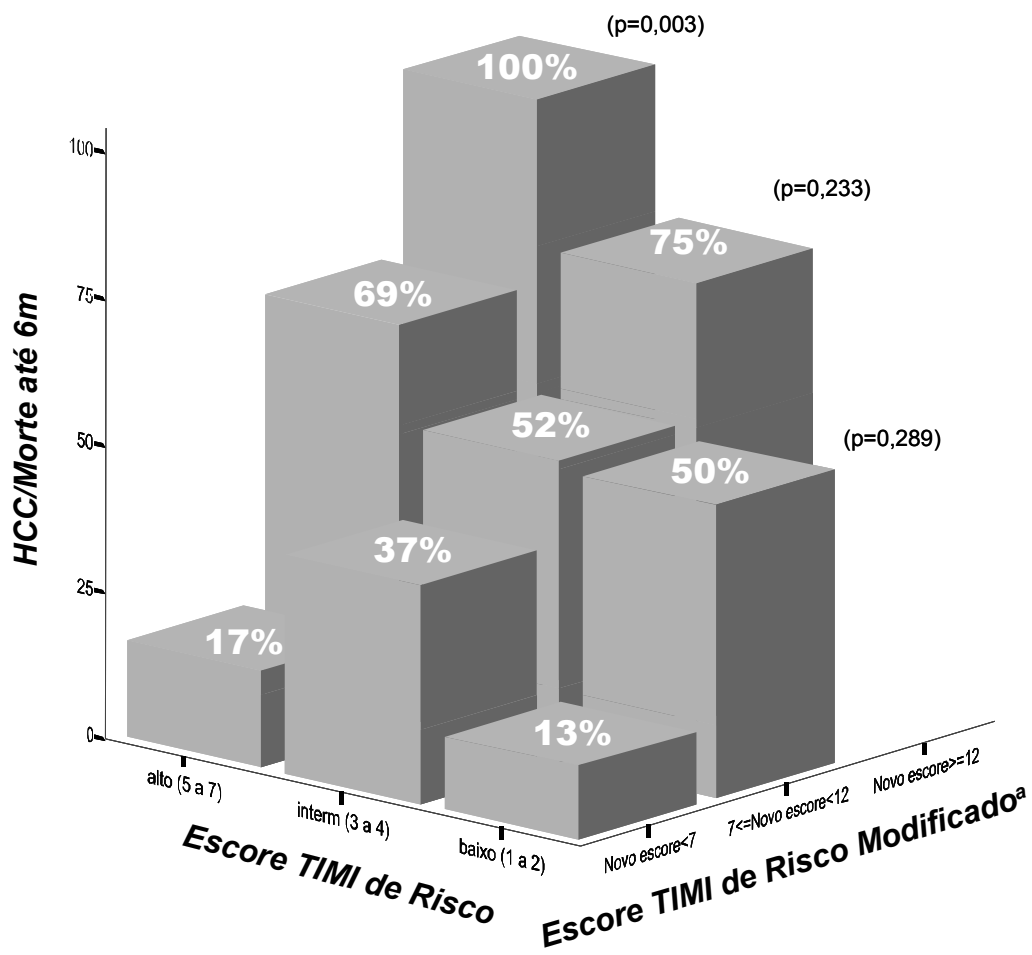


Figura 5. Desfecho combinado de HCC e morte em 6 meses estratificado pelo escore TIMI de risco e escore TIMI de risco modificado (n=172).

^a TIMI + 2* Creatinina + 3* NT pró-BNP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boden WE, Pepine CJ. Introduction to "Optimizing management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes": harmonizing advances in mechanical and pharmacologic intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):1S-6S.
2. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291:2727-33.
3. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, Dohmann HF, Pimenta L, Volschan A, et al. Dor torácica na sala de emergência: a importância de uma abordagem sistematizada. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:13-29.
4. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A, Volschan A, Polanczyk C, et al. I Diretriz de dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79 suppl 2:1-22.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
6. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1286-92.
7. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol.* 1999;83:1147-51.
8. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004;126:461-9.
9. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
10. Polanczyk CA, Lee TH. ST depression as a long-term risk predictor in the era of invasive management of coronary syndromes. *Am J Med.* 2004;117:200-1.

11. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol.* 1999;83:1175-9.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
13. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80:410-4.
14. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760-3.
15. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation.* 2003;108:250-2.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-24.
17. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-42.
19. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
20. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412-5.
21. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:2079-84.
22. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.

23. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-11.
24. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1049-52.
25. Gamarski R, Potch A, Bassan R, Importância da proteína C reativa no diagnóstico e prognóstico intra-hospitalar de pacientes com dor torácica na sala de emergência [resumo]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 supl 3:41.
26. Spiandorello FSA, Manenti ERF, Figueiredo CEP, Melchior R, Carrion LJB, Piccoli JCE, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível e risco cardiovascular em pacientes com síndrome coronariana aguda [tema livre]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 supl III:15.
27. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
28. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1148-55.
29. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML. CAPTURE Investigators. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA*. 2004;291:435-41.
30. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, de P Meo Neto J, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1812-8.
31. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
32. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
33. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
34. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:128-34.

35. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2000;21:1514-21.
36. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93:1963-9.
37. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:564-8.
38. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:859-66.
39. Spiandorello FSA, Bodanese LC, Poli De Figueiredo CE, Dotta F, Manenti ER, Polanczyk C, et al. The Prognostic Value of N-Terminal Pró-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. [abstract]. *Heart.* 2004;90 Suppl III:A2.
40. Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart.* 2004;90:961-6.
41. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2004;110:2342-8.
42. Oltrona L, Ottani F, Galvani M; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;148:405-15.
43. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20.
44. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol.* 2001;154:485-90.
45. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1500-8.
46. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1049-52.

47. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93:679-84.
48. Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1982-8.
49. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1264-72.
50. Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1486-93.
51. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:43-8.
52. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1812-7.
53. Manenti, ERF. Estratificação de risco na angina instável: avaliação prospectiva da classificação de Braunwald [dissertação]. Porto Alegre (RS): Fundação Universitária de Cardiologia; 1998.
54. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.
55. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.

ARTIGO EM INGLÊS

**PROGNOSTIC VALUE OF SERUM BIOMARKERS IN ASSOCIATION WITH
TIMI RISK SCORE FOR ACUTE CORONARY SYNDROMES**

Euler R F Manenti^{1,2}

Luiz Carlos Bodanese ¹

Carisi A Polanczyk^{2,3}

¹ Cardiology Department and Coronary Care Unit of São Lucas Hospital, Pontificus Catholic University of Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6690 Suite 300, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Medical Post-graduation Program in Cardiology of Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³Cardiology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Address for correspondence:

Euler Manenti

Cardiology Center, São Lucas Hospital, PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 Suite 300

90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone number: (51) 3333-7366

e-mail:eulercar@pucrs.br

ABSTRACT

Background: In addition to biomarkers of myocyte necrosis, markers of neurohormonal activation and inflammation have been shown to provide prognostic information in non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS). The combined value of these markers on the TIMI risk score has not been completely studied.

Objective: To evaluate the incremental value of biochemical markers on TIMI risk score for the prediction of major cardiovascular events in patients with NSTE-ACS.

Methods: Patients consecutively admitted to the coronary care unit with NSTE-ACS were enrolled. In the first 24 hours, TIMI score was assessed and blood samples were collected for measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitive C-reactive protein, CD40 ligand and creatinine. Patients were followed for the occurrence of major clinical outcomes (death and cardiovascular hospitalization) 30 days and 6 months after index admission. Multivariate logistic regression was applied, and based on individual coefficients, a revised score was developed. The accuracy of the TIMI revised score was assessed by 'c' statistics.

Results: Among 172 consecutive patients (62±13 yrs, 48% male), 72(42%) had acute myocardial infarction. The unadjusted 30-day rate of cardiac events was increased with age (OR=1.03; 95%CI 1.00-1.06), creatinine (OR=2.4; 95%CI 1.4-4.1), TIMI score (OR=1.6; 1.2-2.2), troponin I (OR=3.4; 1.5-7.7), total CK (OR=2.7; 1.2-6.1), and NT-proBNP (OR=2.9; 1.3-6.3) levels. In multivariate analysis, TIMI risk score, creatinine and NT proBNP remained significantly associated with worse prognosis. Revised TIMI risk score [TIMI +2*creatinine + 3*NT-proBNP] showed good accuracy for 30-day (c statistic 0.77; p<0.001) and 6-month cardiac events

(c statistic 0.75; $p < 0.001$). Thirty-day event rate, according to tertiles of the revised score, were 7%, 26% and 75%, respectively ($p < 0.01$).

Conclusion: In NSTEMI-ACS, baseline levels of NT-proBNP and creatinine are independently related to 30-day and 6 months events. The combination of both markers with TIMI risk score provides a better risk stratification than either test alone. The proposed score needs to be further validated.

Keywords: acute coronary syndrome, risk stratification, BNP, creatinine, inflammation, prognosis.

INTRODUCTION

Risk assessment in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) plays an important role in determining prognosis. This approach enhances the cost-effectiveness of patient care by allowing evidence-based treatments to be targeted at the patient who is most likely to benefit from their use^{1,2,3,4}.

Patients with NSTEMACS constitute a population at high risk, ranging from 5 to 41%, for the development of major cardiac events - death, acute myocardial infarction and myocardial revascularization – in short term period⁵. The risk for future events can be estimated by independent variables such as clinical history^{6,7,8} physical examination⁹, electrocardiographic (ECG) changes¹⁰, serum cardiac markers¹¹ or the use of an integrated approach such as the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score¹² or Braunwald's angina classification¹³.

A new risk stratification strategy using multiple serologic markers, simultaneously assessing myocardial necrosis, ventricular dysfunction and vascular inflammatory activity has recently been proposed^{14,15}.

Inflammation and its markers have an established role in evaluating patients with NSTEMACS^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30}. In addition, new non-inflammatory biomarkers have been extensively studied in this population. Brain natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal fraction (NT-proBNP) improve risk stratification in NSTEMACS³¹. However, most of the information available comes from retrospective analyses of randomized controlled trials. Additional assessment of the prognostic utility of a multimarker integrated approach to risk stratification is required, particularly in heterogeneous patient groups.

This study aims to evaluate the incremental value of inflammatory and neuro-humoral markers in the prediction of cardiac events in NSTEMI/ACS compared to the TIMI risk score in clinical practice.

METHODS

Patient population

A prospective cohort of 172 consecutive patients with a clinical diagnosis of NSTEMI-ACS, admitted to a coronary care unit from April 2002 and November 2003 in a tertiary care general teaching hospital in Porto Alegre, Brazil were studied. Eligibility criteria included patients presenting with resting chest pain within 24 hours of admission and clinical diagnosis of non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), with or without ST segment depression or ischemic T-wave changes on admission. Patients with autoimmune, neoplastic and inflammatory diseases were excluded. The study was approved by the ethics review board of the São Lucas Hospital of the Pontifical Catholic University, and all patients signed written informed consent forms.

Data collection

Patients were assessed using a standardized questionnaire that included data from clinical history, physical examination, laboratory exams, and hospital management. Electrocardiography was performed routinely on admission and repeated daily during intensive care unit (ICU) stay. ST-segment depression was considered to be at least 1mm below baseline in at least two contiguous leads in one of the ECGs recorded within the first 24 hours.

Once informed consent was granted, blood samples were drawn on average 12 hours after admission, to measure serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), soluble CD40 ligand (CD40L) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), in addition to routine chemistry and hematology

tests. Samples were centrifuged and stored at -70° C until analysis by the hospital's main laboratory.

Additional blood samples were routinely collected 6, 12 and 24 hours after admission for measurements of creatinine phosphokinase (CK and CK-MB) and troponin I.

TIMI risk score was assessed by the ICU clinical staff and registered in the unit's database. The TIMI score defined the following risk categories: low (scores 0, 1 and 2), moderate (scores 3 and 4) and high (scores 5, 6 and 7).¹²

Definitions and Outcomes

Non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) was used to designate patients with a clinical diagnosis of unstable angina or acute myocardial infarction without ST-segment elevation in the presence of serum markers of myocardial necrosis (troponin I, CK and CK-MB⁵).

All patients were followed for 180 days or until death. A trained team performed follow-up by telephone interview. Pre-defined endpoint evaluated was combined outcome of death and hospitalization for cardiac causes, defined as hospitalization for new episodes of prolonged resting chest pain or dyspnea or indication for myocardial revascularization.

Laboratory Analysis

Blood samples were collected in tubes without anticoagulant. The samples were centrifuged within 30 minutes of being drawn and serum was stored frozen in aliquots at -70° C. This serum was used to measure NT-proBNP and CD40L. A single sample of NT-proBNP concentration was measured with a sandwich

immunoassay (Elecsys 2010, Roche Diagnostics). The analytical range of NT-proBNP assay extends from 5 to 35,000 ng/L. CD40L was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems)²³. High-sensitivity CRP was measured by immunonephelometry using intensifying particles (Dade Behring), with an analytical range from 0.175 to 1100 mg/dl and a coefficient variation of the 7.6% was observed. Investigators were blind to test results until the study was completed.

Troponin I levels were determined using chemiluminescence immunometric assay (Immulite Turbo). The reference limit recommended by the manufacturer for troponin I was 1.0 ng/ml. Upper limits for CK and CK-MB were 70 mg/dl and 10 mg/dl, respectively.

The cutoff point for NT-proBNP was 400 pg/L, established by via a receiver-operating characteristic (ROC) curve corresponding to the highest likelihood ratio for 180-day mortality rate. The cutoff points for hs-CRP (0.27 mg/L and 0.90 mg/L) and CD40L (0 pg/L and 0.47 μ g/L) were determined by sample distribution tertiles.

Statistical Analysis

All results for continuous variables are expressed as means \pm SD, and skewed variables are expressed as the median and interquartile range.

Univariate logistic regression was used to determine the variables associated with the composite endpoint of death or hospitalization for cardiac causes at 30 and 180 days.

Multivariate logistic regression was performed to estimate the independent value of each biomarker alone. The models were created based on variables associated with the study endpoints, death and hospitalization for cardiac causes,

as well as clinically relevant characteristics described in the literature. Multivariate logistic regression model was performed to evaluate the association between significant variables identified in univariate analysis. The final model was used to create a new score called the Modified TIMI Risk Score (MTR).

The incremental value of NT-proBNP and creatinine levels over the TIMI risk score was established via a receiver-operating characteristic (ROC) curve.

Chi-square test was used to test the association between the new score and study endpoints. For univariate analysis, all tests were two-sided and a significance level of $p < 0.05$ was used.

Statistical analyses were performed with SPSS software version 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL).

RESULTS

Baseline characteristics

The study population constituted of 172 consecutive patients admitted with NSTEMI-ACS (table 1). The mean age was 62.0 ± 12.7 years; 47.7% were male. Eighty-four percent presented with angina class IIIb according to Braunwald's classification. Non-ST elevation myocardial infarction occurred in 42.4% of the patients. According to the TIMI risk score, 16.3%, 55.2% and 28.5% of patients were classified as low, intermediate or high-risk, respectively.

The median creatinine level was 0.9 mg/dl (0.8 to 1.19 mg/dl), with 0.6 mg/dl (0.5 to 2.9 mg/dl) for troponin I, the latter measured in three samples. For high-sensitivity CRP the median was 0.5 mg/dl (0.1 to 1.5 mg/dl). NT-proBNP and CD40L had a single-measurement median of 275.6 pg/ml (46.5 to 1208.5 pg/ml) and 0.1 $\mu\text{g/L}$ (0.0 to 0.8), respectively.

Pharmacological treatment prescribed during hospitalization consisted of aspirin in 93.6% of patients, clopidogrel in 87.8%, heparin in 94.8%, β -blockers in 79.1%, angiotensin-converting enzyme inhibitors in 62.2%, statins in 82%, and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in 19.2%. Twenty six percent of the study population underwent percutaneous coronary revascularization, and 11.6% coronary artery bypass surgery during index hospitalization.

Outcomes during follow-up

Thirty-day mortality was 7.0% and 19.2% were hospitalized for cardiac causes (HCC) or died during this period. In six months, this combined outcome rate doubled (figure 1).

Baseline characteristics associated with 30-day risk of HCC/death in univariate analysis were: age (odds ratio (OR)=1.03; confidence interval (95% CI) 1.00-1.06; p=0.040), creatinine (OR=2.42; 1.41-4.13; p=0.001), TIMI risk score (OR=1.61; 1.18-2.20; p=0.003), troponin I (OR=3.45; 1.54-7.73; p=0.003), total CK (OR=2.65; 1.15-6.07; p=0.022), and NT-proBNP (OR=2.86; 1.29-6.32; p=0.010) (table 2).

Baseline characteristics associated with 6-month risk of HCC/death in univariate analysis were: age (OR=1.04; 1.01-1.07; p=0.003), previous AMI (OR=2.09; 1.10-3.98; p=0.025), creatinine (OR=3.75; 1.57-8.97; p=0.003), TIMI risk score (OR=1.73; 1.32-2.27; p<0.001), ST-segment depression \geq 1mm (OR=3.15; 1.05-9.40; p=0.040), troponin I (OR=2.56; 1.34-4.90; p=0.005) and NT-proBNP (OR=2.32; 1.20-4.48; p=0.012). There was no association between hs-CRP and CD40L with short and medium-term outcomes (table 3).

In multivariate logistic regression analysis, creatinine, TIMI risk score and NT-proBNP were independently associated with 30-day outcomes. Odds increased 1.41 times for every point of the TIMI risk score, 2.18 times per mg/dl of creatinine and 2.65 times for NT-proBNP greater than 400 ng/ml on admission. The 30-day primary outcome model was:

$$1,41 * \text{TIMI} + 2,18 * \text{Creatinine} + 2,65 * \text{NT-proBNP}$$

Within 6 months, the same variables showed a similar association with the primary outcome:

$$1,49 * \text{TIMI} + 2,59 * \text{Creatinine} + 2,30 * \text{NT-proBNP}$$

The incremental value of creatinine and NT-proBNP over the TIMI risk score can be assessed by a simplified mathematical model using each variable's risk coefficient, expressed as its rounded odds ratio:

$$\text{TIMI} + 2 * \text{Creatinine} + 3 * \text{NT-proBNP}$$

The accuracy of each independent variable for short and long-term outcomes are described in table 4. It shows the cutoff points for creatinine, NT-proBNP, TIMI risk score and modified TIMI risk score that maximize specificity and sensitivity for the combined outcome death/HCC, as well as their respective confidence intervals. Overall, individual accuracy varies from 0.60 to 0.70, being greater for the TIMI risk score and creatinine. In this model predictive value increased significantly when all variables were included, to 0.77 (0.68-0.86), in the short-term, and to 0.75 (0.68-0.83) in the medium-term.

This table and the figure 2 also shows the area of the ROC curve, in which it is interesting to note that the area for the modified score is greater than the other curves for both outcomes.

Figure 3 shows a statistically significant association between the new score and the 30-day outcome of death/HCC ($\chi^2=31.9$; $p<0.001$) and between the new score and the 6-month endpoint ($\chi^2=25.3$; $p<0.001$). In both cases, higher risk categories for the new score correlated with greater incidence of death/HCC. When patients were stratified according to both the TIMI risk score and the

modified score, results were independent and additive, especially for the moderate and high-risk groups. For both 30 (figure 4) and 180-day outcomes (figure 5), patients with low TIMI risk scores did not show a statistically different risk for cardiovascular events than when classified according to the modified score. However, patients in the intermediate TIMI risk group (20% risk for events at 30 days) can be divided into three categories according to the modified score, with the rates of events varying between 11% and 75% (figure 4). The same pattern was observed for the high TIMI risk group and for 180-day outcomes (figure 5).

DISCUSSION

The present study demonstrates that a multimarker approach to risk stratification using creatinine and NT-proBNP in association with TIMI risk score has additional prognostic value when compared with the TIMI risk score alone in assessing cardiovascular outcomes over 30 and 180 days in a prospective cohort. While most information regarding use of serum markers for ACS prognosis comes from retrospective analyses of randomized controlled trials, our data reflects the clinical reality of patients with NSTEMI. We used an integrated prognostic strategy in which the TIMI risk score was a central tool. Adding NT-proBNP and creatinine in the first 24 hours after admission improved prognostic accuracy. A new score, called modified TIMI risk score (MTR), increased TIMI risk score's prognostic power. When patients were stratified according to both the TIMI risk score and the modified score, results were independent and additive, especially for the moderate and high-risk groups.

B-type natriuretic peptide (BNP) is a circulating cardiac hormone released mainly by the ventricles in response to increased wall stress³². BNP is produced as a prohormone, proBNP, which is enzymatically cleaved into BNP and its amino-terminal portion, NT-proBNP. It was recently shown that BNP and NT-proBNP levels can provide independent predictive information on mortality when obtained within the first few days after ACS^{31,33,34}. The results of this study, using the composite endpoint of death and HCC, reinforces the capability of NT-proBNP levels to predict short and medium-term cardiovascular outcomes. Although the mechanism responsible for this association between NT-proBNP and mortality cannot be ascertained by the present study, recent evidence emphasizes a potential

mechanistic link between BNP and mortality in ACS. Early NT-proBNP elevations can reflect the consequence of repeated episodes of ischemia in the preceding few hours or days. However, the magnitude of the increase may reflect the severity of ischemic injury rather than the extent of myocardial necrosis^{35,36,37}. NT-proBNP may be the most important biochemical predictor of mortality in patients with ACS³⁴. Bazzino et al³⁸. (2004) showed additive value of NT-proBNP over TIMI risk score and the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) ACS classification. However, it has not been associated with new short and long-term AMI risk. In their study, the cutoff point derived from ROC analysis for NT-proBNP was very close to median levels detected in our population. Recent evidence supports the cutoff value selected in our study^{31,34,38,39}.

There are some limitations in our study in accessing pathophysiologic link between the Modified TIMI risk score (MTR) (by NT-proBNP and creatinine) combined outcomes (death and HCC). We did not adjust the prognostic value of NT-proBNP for the level of left ventricular function. In addition, we cannot provide data on the utility of a MTR or the NT-proBNP concentration to predict risk of subsequent heart failure because we did not collect this information during follow-up. Furthermore, we cannot exclude the possibility that serial measurements of cardiac markers may provide more complete prognostic information than a single baseline determinations.

Traditional measurements of renal function, such as serum creatinine and estimation of creatinine clearance, carry independent prognostic information for NSTEMI patients⁴⁰. New markers of renal function more sensitive than creatinine, such as Cystatin C, can substantially improve the early risk stratification

of patients with suspected or confirmed NSTEMI⁴¹. Our results confirm creatinine as an independent prognostic tool, with an unadjusted odds ratio for 180-day outcome of 3.75, and 2.59 on multivariate analysis.

Other markers evaluated were not related with cardiovascular prognosis. In this study, we were unable to identify any association between elevated hsCRP or CD40L with major cardiovascular endpoints on 180-day follow-up. Similar results were recently published by the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)⁴² after measuring troponin I and hsCRP in 1773 consecutive patients hospitalized for NSTEMI. Only troponin I was independently associated with the primary combined endpoint of death or (re)AMI, hazard ratio (HR) 2.2. High-sensitivity CRP levels were only associated with the secondary endpoint of overall mortality, HR 1.7. It is important to note that the inclusion of biomarkers did not improve prognostic strength in their model⁴².

Although white blood cells are the main mediators of inflammation, platelets have recently been recognized as important players in the inflammatory response^{43,44}. In the past, it was believed that CD40L originated mostly from T lymphocytes. However it is now known that platelets produce 90% of CD40L. As such, markers of platelet activity can offer important information on prognosis and risk stratification in NSTEMI patients before the occurrence of myocardial necrosis⁴⁵. Researchers analyzed serum levels of CD40L in 1088 randomized patients during the CAPTURE study²³, identifying high risk patients and those who would most benefit from abciximab use. When compared to troponins, CD40L kept its predictive and additive value, indicating that both markers are desirable⁴⁶. Other studies failed to show prognostic correlation between NSTEMI-ACS and CD40L.

Although part of this difficulty could be attributed to technical problems related to collection and measurement, antiplatelet drugs such as clopidogrel can reduce soluble CD40L expression⁴⁷, thus affecting serum levels⁴⁸. Eighty-seven percent of our study population received 300 mg of clopidogrel on admission. We believe that this therapeutic strategy could have lowered CD40L serum levels, affecting its predictive capacity in this population.

The multimarker approach employing biomarkers that can convey several physiopathologic mechanisms in NSTEMI can significantly improve risk stratification in these patients¹⁵. At the same time, many limitations must be recognized. BNP and NT-proBNP are potent predictors of mortality, but exhibit a weak association with recurrent ischemic events^{34,38,49}. There are similar data related to hsCRP⁴². For this reason, the prognostic power of each marker is different when evaluating mortality and recurrent MI risk. This difference can be related to differences in the physiopathologic mechanism each biomarker expresses⁵⁰.

The ultimate test of the multimarker paradigm will be its value in therapeutic decision-making. Although the appropriate clinical responses to an elevated level of troponin in patients with suspected ACS is well-defined^{51,52}, we still lack a consistent evidence base to guide treatment in the face of elevated levels of BNP, NT-proBNP⁴⁹ or hsCRP. Nevertheless, there is reason to hope that appropriate therapeutic responses to different patterns of biomarker elevation in ACS will shortly be defined.

The need for an integrated approach was recognized more than a decade ago with the Braunwald classification of unstable angina⁵³. The TIMI risk score is a simple yet effective clinical tool for risk stratification in NSTEMI-ACS that can quickly

provide prognostic information. Furthermore, it can be used to define a gradient of relative benefit associated with various treatment plans, thereby facilitating selection of patients for more aggressive antiplatelet⁵⁴ and antithrombotic⁵⁵ therapies, as well as early invasive strategies⁵⁴. Although, TIMI risk score performs well for both short-term (14-day) and long-term (6-month) assessment¹², its predictive ability is no greater than moderate in identifying patients who will develop ischemic related complications or death. It is evident from the literature and clinical practice that more information is needed on incorporating markers of the biologic events that follows a acute coronary syndrome.

CONCLUSIONS

This study's findings confirm the additive prognostic value of serum markers associated with the TIMI risk score. A new risk score, called MTR, developed based on a simple and clinically applicable multivariate model, significantly improves prognostic accuracy. Although a well-constructed prediction model may perform adequately within its own derivation cohort, this is no guarantee that it will perform well in other cohorts. Despite these findings, this new score must be validated across the whole spectrum of acute coronary syndromes.

Table 1. Baseline characteristics of patients admitted with NSTEMACS (n=172).

	%(n)*
Age	62.0±12.7
Gender	
Male	47.7(82)
Female	52.3(90)
CHD Risk Factors	
Diabetes mellitus	34.3(59)
Hypertension	86.6(149)
Hypercholesterolemia	63.4(109)
Previous MI	41.3(71)
Previous myocardial revascularization	39.5(68)
Braunwald's Angina Class IIIB	84.9(146)
TIMI Risk Score	
Low	16.3(28)
Intermediate	55.2(95)
High	28.5(49)
ST-segment depression	32.0(55)
Non ST Elevation MI	42.1(72)
Angiography	
Non significant coronary stenosis	11.0(14)
Multiarterial lesion	45.9(79)

* MEAN ± STANDARD DEVIATION FOR CONTINUOUS VARIABLES

Table 2. Risk factors associated with 30-day death and/or hospitalization for cardiac causes (n=172).

CHARACTERISTICS	n (%)	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
		ODDS RATIO (95% CI)	p	ODDS RATIO (95% CI)	p
Gender					
Female	14 (16.7)	1			
Male	19 (24.4)	1.61 (0.74; 3.48)	0.227		
Age		1.03 (1.00; 1.06)	0.040		
CHD Risk Factors					
Diabetes mellitus					
No	21 (19.8)	1			
Yes	12 (21.4)	0.91 (0.41; 2.01)	0.808		
Previous MI					
No	15 (15.8)	1			
Yes	18 (26.9)	1.96 (0.90; 4.24)	0.088		
Previous Revascularization					
No	28 (19.6)	1			
Yes	5 (26.3)	1.47 (0.49; 4.41)	0.495		
Creatinine		2.42 (1.41; 4.13)	0.001	2.18(1.33;3.57)	0.002
TIMI Risk Score		1.61 (1.18; 2.20)	0.003	1.41(1.01;1.97)	0.045
ST-segment depression \geq 2mm					
No	27 (18.8)	1			
Yes	12 (66.7)	2.17 (0.75; 6.29)	0.155		
Troponin I					
Normal (<1 ng/ml)	11 (12.0)	1			
Elevated (\geq 1 ng/ml)	22 (31.9)	3.45 (1.54; 7.73)	0.003		
CK					
Normal (<70 mg/dl)	18 (15.4)	1			
Elevated (\geq 70 mg/dl)	13 (32.5)	2.65 (1.15; 6.07)	0.022		
CK MB					
Normal (<10 mg/dl)	18 (17.6)	1			
Elevated (\geq 10 mg/dl)	15 (25.0)	1.55 (0.72; 3.38)	0.264		
Hs-CRP (tercic)					
\leq 0.27 mg/dl	15 (25.4)	1	0.231		
0.28 mg/dl to 0.90 mg/dl	6 (12.2)	0.41 (.014; 1.15)	0.091		
>0.90 mg/dl	12 (22.2)	0.84 (0.35; 2.00)	0.690		
NT-proBNP					0.035
\leq 400 pg/ml	12 (13.0)	1		1	
>400 pg/ml	21 (30.0)	2.86 (1.29; 6.32)	0.010	2.65 (1.07; 6.55)	
CD40L (tercis)					
\leq 0.00 μ g/L	17 (27.9)	1	0.116		
0.01 to 0.47 μ g/L	6 (12.8)	0.45 (0.11; 1.81)	0.261		
\geq 0.48 μ g/L	10 (18.5)	0.12 (0.01; 1.03)	0.054		

Table 3. Risk factors associated with 180-day death and/or hospitalization for cardiac causes (n=172).

CHARACTERISTICS	n (%)	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS	
		ODDS RATIO (95% CI)	p	ODDS RATIO (95% CI)	p
Gender					
Female	41 (49.4)	1			
Male	32 (42.7)	0.76 (0.41;1.43)	0.397		
Age		1.04 (1.01;1.07)	0.003		
CHD Risk Factors					
Diabetes mellitus					
No	43 (41.7)	1			
Yes	30 (50.4)	1.67 (0.87;3.24)	0.126		
Previous MI					
No	36 (38.7)	1			
Yes	37 (56.9)	2.09 (1.10;3.98)	0.025		
Previous Revascularization					
No	64 (45.7)	1			
Yes	9 (50.0)	1.19 (0.44;3.17)	0.732		
Creatinine		3.75 (1.57;8.97)	0.003	2.59 (1.13;5.96)	0.025
TIMI Risk Score		1.73 (1.32;2.27)	<0.001	1.49 (1.11;1.99)	0.008
ST-segment depression \geq 2mm					
No	61 (43.3)	1			
Yes	12 (70.6)	3.15 (1.05;9.40)	0.040		
Troponin I					
Normal (<1 ng/ml)	33 (36.7)	1			
Elevated (\geq 1 ng/ml)	40 (59.7)	2.56 (1.34;4.90)	0.005		
CK					
Normal (<70 mg/dl)	49 (43.4)	1			
Elevated (\geq 70 mg/dl)	22 (55.0)	1.60 (0.77;3.30)	0.206		
CK MB					
Normal (<10 mg/dl)	44(44.0)	1			
Elevated (\geq 10 mg/dl)	29 (50.0)	1.27 (0.66;2.43)	0.466		
Hs-CRP (tercis)					
\leq 0.27 mg/dl	32 (54.2)	1	0.250		
0.28 mg/dl to 0.90 mg/dl	18 (38.3)	0.52 (0.24;1.14)	0.104		
>0.90 mg/dl	23 (44.2)	0.67 (0.32;1.42)	0.294		
NT-proBNP					
\leq 400 pg/ml	32 (35.2)	1		1	
>400 pg/ml	40 (60.6)	2.32 (1.20;4.48)	0.012	2.30 (1.12;4.71)	0.022
CD40L(tercis)					
\leq 0.00 μ g/L	27 (45.0)	1	0.904		
0.01 a 0.47 μ g/L	23 (48.9)	1.17 (0.54;2.52)	0.686		
\geq 0.48 μ g/L	23 (45.1)	1.00 (0.47;2.13)	0.992		

Table 4. ROC curve. Prognostic performance of the NT-proBNP, creatinine TIMI risk score and TIMI risk score modified (n=172).

30-day Death and/or HCC							
Variables	Maximum point			Area	P	CI 95%	
	Cutoff	Specificity	Sensitivity			Inferior limit	Superior limit
NT-proBNP ^c	385.4	66.7	62.0	0.609	0.054	0.478	0.740
Creatinine	1.1	48.5	86.0	0.717	0.000	0.616	0.818
TIMI risk score	4.5	48.5	75.2	0.652	0.007	0.548	0.755
TIMI risk score modified (<i>M</i> -TRs) ^b	7.4	81.8	62.8	0.768	<0.001	0.676	0.859

180-day Death and/or HCC

NT-proBNP ^c	385.4	57.5	69.4	0.608	0.020	0.517	0.698
Creatinine	0.95	54.8	68.2	0.686	0.000	0.604	0.769
TIMI risk score	4.5	42.5	82.4	0.675	0.000	0.592	0.758
TIMI risk score modified (<i>M</i> -TRs)	6.7	69.9	67.1	0.754	<0.001	0.680	0.828

^a Null hypothesis: true area = 0.5.

^b New score (*M*-TRs) = TIMI+2*Creatinine+3*NT-proBNP^c

^c NT-proBNP is equal to zero if NT-proBNP is less than or equal to 400 and equal to 1 if NT-proBNP is greater than 400.

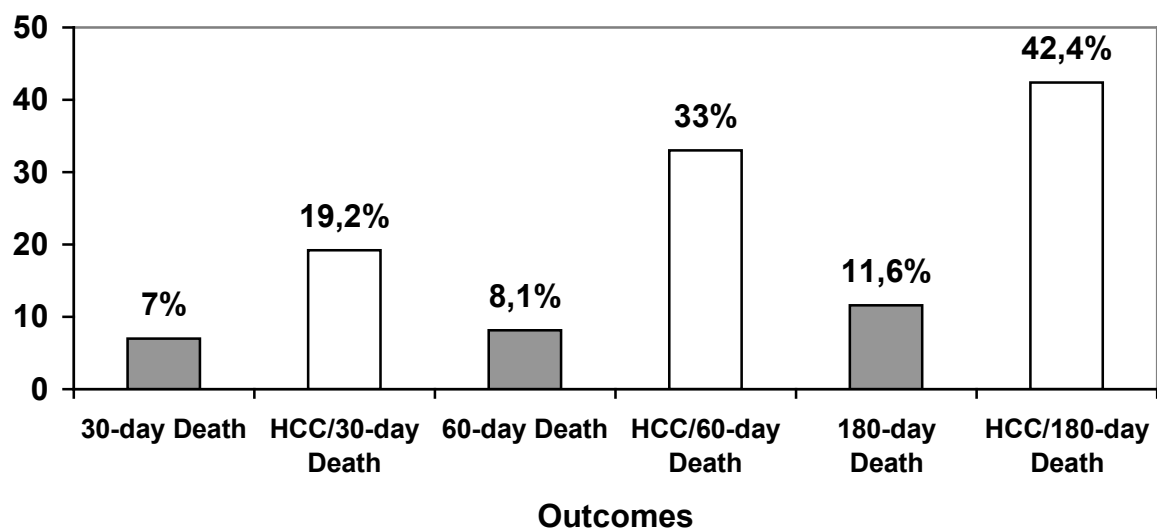


Figure 1. Death and hospitalization for cardiac causes (HCC) in NSTEMI/ACS (n=172).

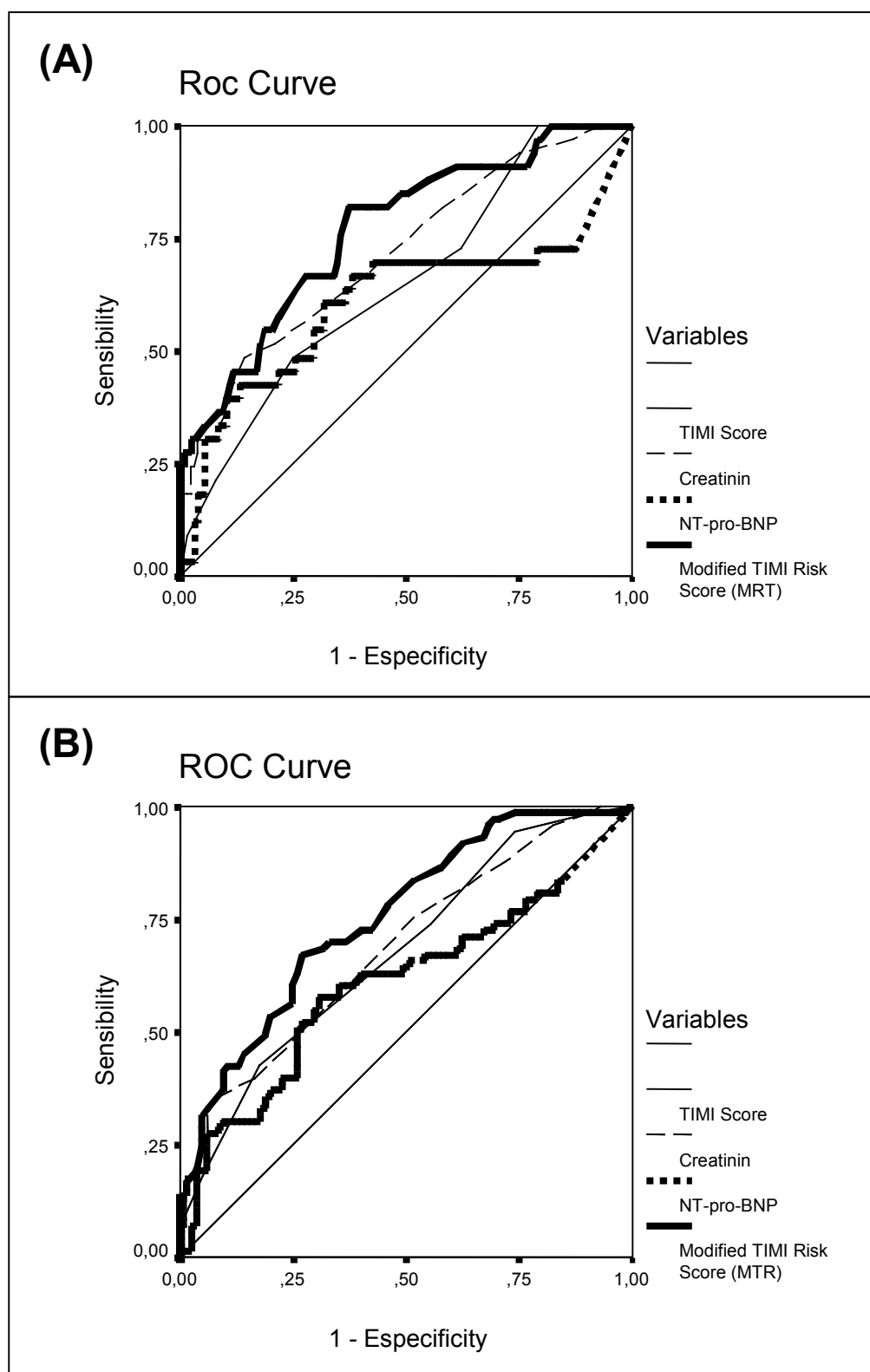


Figure 2. ROC curve of 30-day (A) and 6 months (B) combined outcome of death and hospitalization for cardiac causes (n=172).

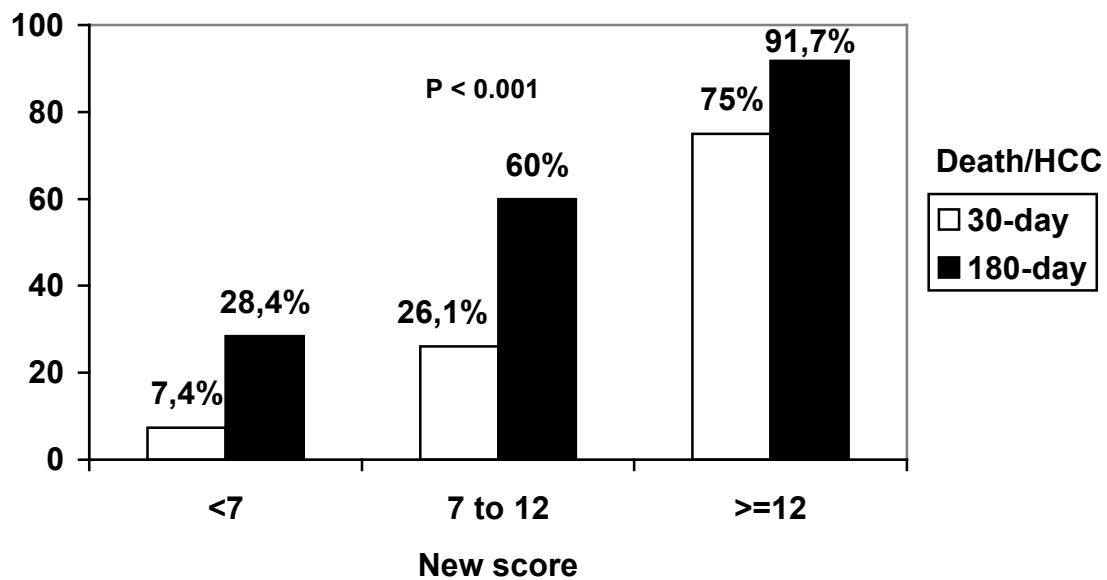


Figure 3. Death and HCC according to the new score.

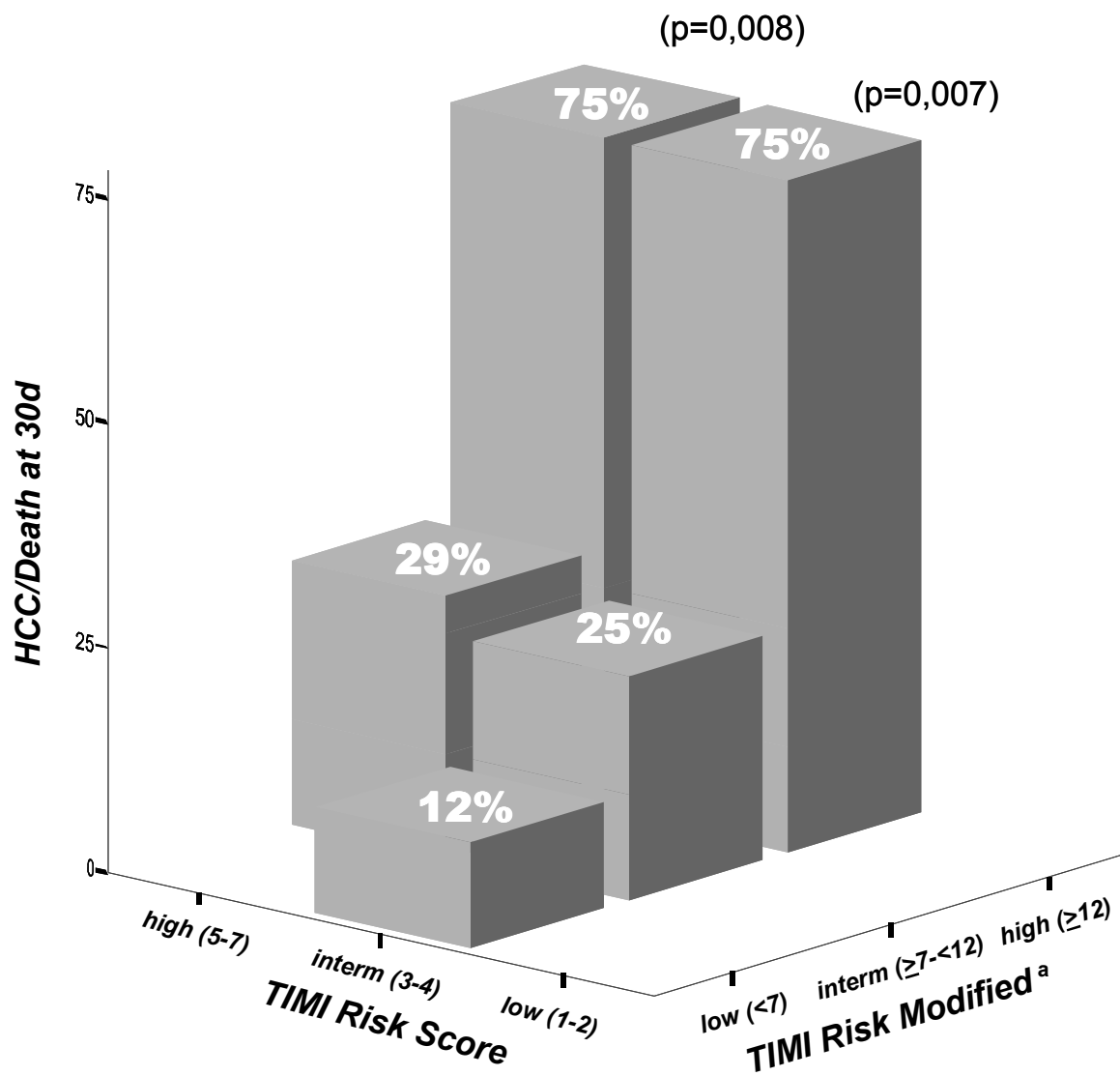


Figure 4. Combined outcome (death/HCC) at 30 days follow-up among patients classified by TIMI risk score and TIMI risk modified.

^a $TIMI + 2 * Creatinine + 3 * NT-proBNP$

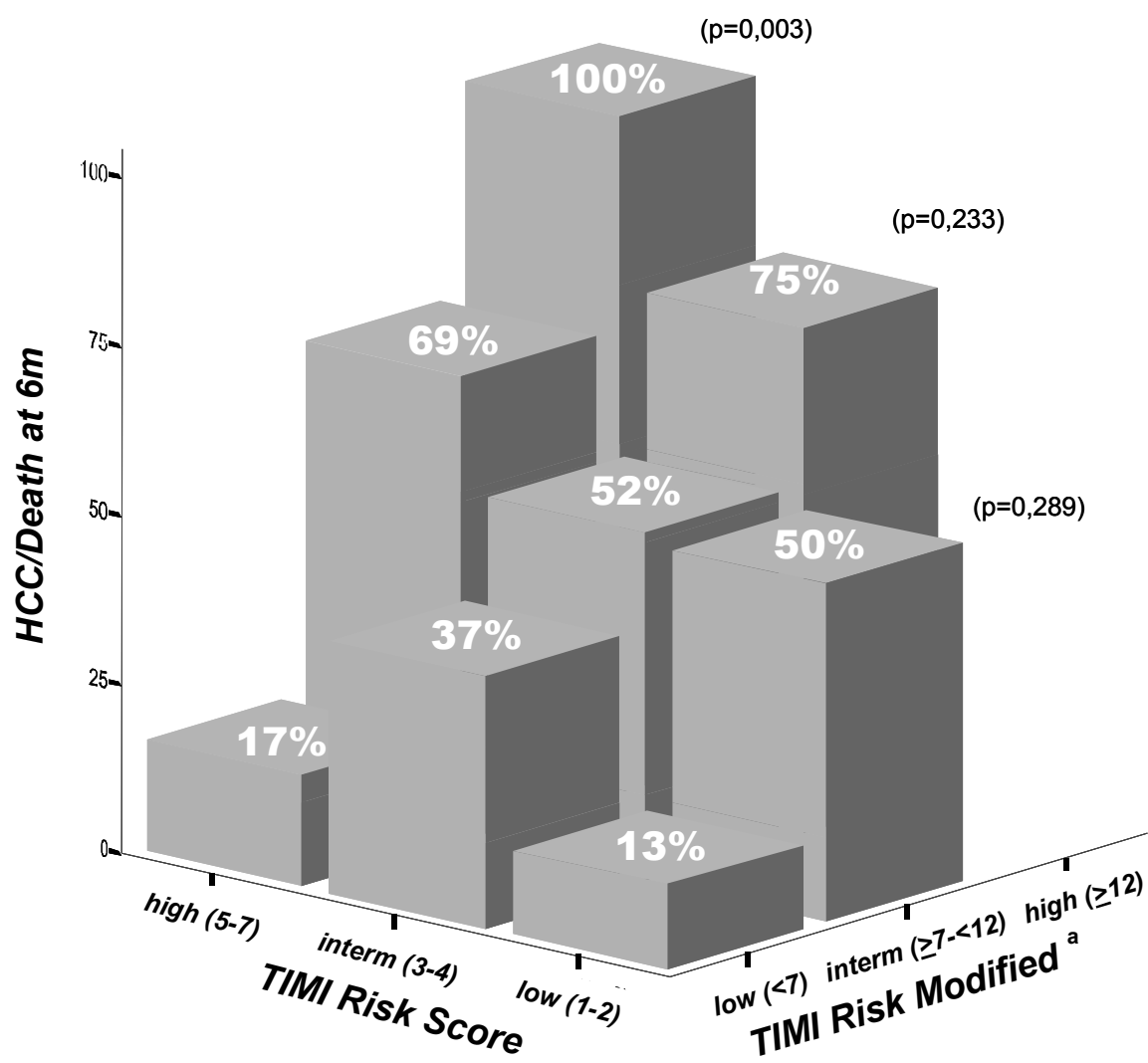


Figure 5. Combined outcome (death/HCC) at 6 months follow-up among patients classified by TIMI risk score and TIMI risk modified.

^a $TIMI + 2 * Creatinine + 3 * NT-proBNP$

REFERENCES

1. Boden WE, Pepine CJ. Introduction to "Optimizing management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes": harmonizing advances in mechanical and pharmacologic intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4 Suppl S):1S-6S.
2. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291:2727-33.
3. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, Dohmann HF, Pimenta L, Volschan A, et al. Dor torácica na sala de emergência: a importância de uma abordagem sistematizada. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:13-29.
4. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A, Volschan A, Polanczyk C, et al. I Diretriz de dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79 suppl 2:1-22.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
6. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1286-92.
7. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol.* 1999;83:1147-51.
8. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004;126:461-9.
9. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
10. Polanczyk CA, Lee TH. ST depression as a long-term risk predictor in the era of invasive management of coronary syndromes. *Am J Med.* 2004;117:200-1.

11. Polanczyk CA, Johnson PA, Cook EF, Lee TH. A proposed strategy for utilization of creatine kinase-MB and troponin I in the evaluation of acute chest pain. *Am J Cardiol.* 1999;83:1175-9.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
13. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80:410-4.
14. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760-3.
15. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation.* 2003;108:250-2.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-24.
17. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-42.
19. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
20. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412-5.
21. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:2079-84.
22. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.

23. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-11.
24. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1049-52.
25. Gamarski R, Potch A, Bassan R, Importância da proteína C reativa no diagnóstico e prognóstico intra-hospitalar de pacientes com dor torácica na sala de emergência [resumo]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 supl 3:41.
26. Spiandorello FSA, Manenti ERF, Figueiredo CEP, Melchior R, Carrion LJB, Piccoli JCE, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível e risco cardiovascular em pacientes com síndrome coronariana aguda [tema livre]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 supl III:15.
27. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.
28. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1148-55.
29. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML. CAPTURE Investigators. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA*. 2004;291:435-41.
30. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, de P Meo Neto J, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1812-8.
31. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275-81.
32. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362:316-22.
33. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
34. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:128-34.

35. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2000;21:1514-21.
36. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93:1963-9.
37. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:564-8.
38. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25:859-66.
39. Spiandorello FSA, Bodanese LC, Poli De Figueiredo CE, Dotta F, Manenti ER, Polanczyk C, et al. The Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. [abstract]. *Heart.* 2004;90 Suppl III:A2.
40. Yerkey MW, Kernis SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart.* 2004;90:961-6.
41. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2004;110:2342-8.
42. Oltrona L, Ottani F, Galvani M; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;148:405-15.
43. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20.
44. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol.* 2001;154:485-90.
45. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1500-8.
46. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1049-52.

47. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93:679-84.
48. Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1982-8.
49. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1264-72.
50. Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:1486-93.
51. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:43-8.
52. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1812-7.
53. Manenti, ERF. Estratificação de risco na angina instável: avaliação prospectiva da classificação de Braunwald [dissertação]. Porto Alegre (RS): Fundação Universitária de Cardiologia; 1998.
54. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
55. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:447-52.

ANEXOS



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 410/02-CEP

Porto Alegre, 12 de setembro de 2002.

Ilmo(a) Sr(a)
Dr(a) Euler Roberto Manenti e Dra Franca Stedile Angeli Spiandorello
N/Universidade

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "Peptídio natriurético pró-cerebral (fragmento N-terminal), Troponina I e proteína C-reativa em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento S-T: valor prognóstico do acesso simultâneo destes marcadores na prática clínica".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Délio José Kipper
Coordenador do CEP - PUCRS