

DIOGO FREITAS CARDOSO DE AZEVEDO

**Relação do SYNTAX Score com a liberação dos
biomarcadores cardíacos após procedimentos de
revascularização em pacientes portadores de
doença arterial coronariana estável**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

Coorientador: Dr. Eduardo Gomes Lima

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Diogo Freitas Cardoso de
Relação do SYNTAX Score com a liberação dos
biomarcadores cardíacos após procedimentos de
revascularização em pacientes portadores de doença
arterial coronariana estável / Diogo Freitas
Cardoso de Azevedo. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armino Hueb.
Coorientador: Eduardo Gomes Lima.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Angiografia coronária 3.Revascularização
miocárdica 4.Angioplastia 5.Biomarcadores 6.Necrose
miocárdica

USP/FM/DBD-252/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

A meus pais, **Wigberto** e **Helita**, sempre presentes, com palavras de incentivo, fornecendo total apoio e suporte para dedicação exclusiva aos estudos. Agradeço a Deus por tê-los colocados em minha vida e os escolhidos para serem os meus pais. Amo vocês!

A minha amada esposa **Ana Flávia**, pela paciência, companheirismo e apoio incondicional em todos os momentos, sobretudo nos mais difíceis. Esta conquista também é sua.

Agradecimentos

A meu orientador Prof. Dr. Whady Hueb por todo apoio e suporte que me forneceu durante a pós-graduação. Sempre disponível para discussões e esclarecimentos. Um exemplo para todos nós, brilhante pesquisador e médico. Seus ensinamentos nunca serão esquecidos.

A meu coorientador e amigo Eduardo Gomes Lima, pelo estímulo diário à pesquisa e ajuda em cada fase da pós-graduação. Sua busca diária pelo conhecimento é um exemplo para mim. Agradeço a Deus pela sua amizade.

Às amigas pertencentes ao grupo MASS Eliana Lima, Laura Caringe, Myrthes Takiuti e Marcela Silva, pelo auxílio na assistência humanizada aos pacientes, convívio e acolhimento durante todo o período da pós-graduação.

Ao grande amigo Jaime Filho, pelo apoio diário e convívio durante a processo de pós-graduação.

Aos ilustres amigos do grupo MASS Leandro da Costa, Fernando Oikawa, Thiago Hueb e Thiago Luis Scudeler, pela amizade e convívio durante a pós-graduação.

Ao ilustre amigo Dr. Paulo Cury Rezende, pelo auxílio no desenvolvimento e elaboração desta tese.

A todos do grupo MASS, pelo apoio e dedicação durante todo o tempo, desde a concepção deste projeto até o presente momento.

Aos amigos de residência na cardiologia do InCor, pela contribuição intelectual e apoio durante minha formação na cardiologia e incentivo à pós-graduação.

Aos professores da graduação, por me fornecerem as bases para o exercício da medicina.

A todos meus familiares que, de alguma forma, contribuíram para meu amadurecimento e presenciaram todo meu esforço e batalha até este momento.

A meus amados tios Guilherme Novaes e Maria Amasoni, pelo acolhimento como filho na minha graduação, com muito amor e afeto em todos os momentos.

A minha avó Gildete Azevedo, um ser humano incomparável, pelo intenso amor e carinho me oferecido. Sempre presente em nossas lembranças.

A minha amada tia, Katia Azevedo de Souza, pelo apoio, suporte, amor e crença desde o pré-vestibular até a pós-graduação.

A meu amado irmão Matheus Freitas Cardoso de Azevedo, que sempre me forneceu o melhor exemplo possível, seja no âmbito pessoal ou profissional.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabela

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Escores de angiografia coronária.....	2
1.2	SYNTAX Score.....	3
2	OBJETIVO	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Desenho do estudo	11
3.2	População do estudo.....	13
3.2.1	Critério para inclusão.....	13
3.2.2	Critério para não inclusão.....	14
3.3	Avaliação angiográfica e SYNTAX Score.....	14
3.4	Revascularização do miocárdio.....	15
3.5	Dosagem de biomarcadores	15
3.6	Análise estatística	16
3.7	Aspectos éticos	17
4	RESULTADOS	18
4.1	Fluxo de entrada dos pacientes	19
4.2	Características basais	21
4.3	Biomarcadores cardíacos.....	23
4.4	SYNTAX Score.....	24
5	DISCUSSÃO	35
6	CONCLUSÃO	41
7	REFERÊNCIAS	43

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	American Heart Association
AVC	Acidente vascular cerebral
ARTS	Arterial Revascularization Therapies Study
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial
CAD	Coronary Artery Disease
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CK	Creatinofosfoquinase
CK-MB	Creatinofosfoquinase fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Mellitus
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
InCor	Instituto do Coração
IPP	Infarto Periprocedimento

LSN	Limite Superior da Normalidade
MASS	The Medicine, Angioplasty, Surgery Study
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Intervention
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Interventions with Taxus Surgery
SXScore	SYNTAX Score
TCE	Tronco de Coronária Esquerda
Tnl-u	Troponina I ultra

FIGURAS

Figura 1 -	Classificação dos segmentos coronarianos	5
Figura 2 -	Representação esquemática do desenho do estudo	12
Figura 3 -	Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.....	20
Figura 4 -	Distribuição do SXSore nos 202 pacientes alocados para a revascularização miocárdica	24
Figura 5 -	Correlação entre o pico de Tnl-u e o SXSore	25
Figura 6 -	Correlação entre o pico de CK-MB e o SXSore	26
Figura 7 -	Diferença entre os picos de Tnl-u pelos grupos de SXSore	29
Figura 8 -	Diferença entre os picos de CK-MB pelos grupos de SXSore.....	30
Figura 9 -	Diferença entre a liberação de Tnl-u pelos grupos de SXSore em períodos específicos.....	31
Figura 10 -	Diferença entre a liberação de CK-MB pelos grupos de SXSore em períodos específicos	31
Figura 11 -	Análise multivariada incluindo SXSore e variáveis clínicas e laboratorial para o aumento da Tnl-u acima da mediana	33
Figura 12 -	Análise multivariada incluindo SXSore e variáveis clínicas e laboratorial para o aumento da CK-MB acima da mediana	34

TABELAS

- Tabela 1** - Características demográficas, laboratoriais, clínicas e angiográficas dos pacientes por grupos de SYNTAX Score..... 22
- Tabela 2** - Correlações entre a TnI-u mensuradas em períodos pré-especificados e o SYNTAX Score..... 27
- Tabela 3** - Correlações entre a CK-MB mensuradas em períodos pré-especificados e o SYNTAX Score..... 27

Resumo

Azevedo DFC. *Relação do SYNTAX Score com a liberação dos biomarcadores cardíacos após procedimentos de revascularização em pacientes portadores de doença arterial coronariana estável* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A liberação anormal de biomarcadores de injúria miocárdica após o procedimento de revascularização é, geralmente, associada a eventos clínicos adversos. Todavia, a elevação dos biomarcadores cardíacos após o procedimento de revascularização não foi associada à gravidade angiográfica da doença arterial coronariana (DAC). O objetivo do presente estudo é investigar a relação entre a complexidade angiográfica da DAC, avaliada pelo SYNTAX Score (SXScore), e a elevação dos biomarcadores cardíacos após procedimentos de revascularização.

Métodos: Trata-se de uma análise post-hoc do estudo MASS V, unicêntrico, prospectivo e observacional de pacientes com DAC estável submetidos a procedimentos de revascularização. Foram realizadas dosagens seriadas de troponina I ultra (Tnl-u) e creatinoquinase (CK) -MB antes e após os procedimentos. Os SXScores foram calculados antes dos procedimentos de revascularização, por cardiologistas intervencionistas, que desconheciam as características clínicas e laboratoriais dos pacientes. **Resultados:** Dos 202 pacientes estudados, 136 foram submetidos à revascularização do miocárdio (CRM) e 66, à intervenção coronária percutânea (ICP). A mediana do SXScore nos pacientes revascularizados foi 20,00 (IQR 15,00-26,00), sendo 39,00 (IQR 35,00-44,00) no grupo SXScore alto e 19,0 (IQR 14,00-24,00) no grupo SXScore baixo/intermediário ($p < 0,0001$). Houve correlações significativas entre o SXScore e as medianas dos picos de Tnl-u ($r = 0,18$, $p = 0,009$) e CK-MB ($r = 0,24$, $p = 0,001$), após procedimentos de revascularização. As medianas dos picos de Tnl ($p = 0,034$) e CK-MB ($p = 0,004$), após procedimentos, foram maiores nos pacientes com SXScore alto (≥ 33) comparadas aos daqueles com SXScore baixo/intermediário (< 33). Além disso, a liberação de Tnl em 6 horas ($p = 0,002$), 12 horas ($p = 0,008$) e 24 horas ($p = 0,039$), foi maior no grupo SXScore alto que no grupo SXscore baixo/intermediário (< 33), bem como a liberação de CK-MB em 6 horas ($p < 0,0001$), 12 horas ($p < 0,0001$), 24 horas ($p = 0,001$), 36 horas ($p = 0,007$), 48 horas ($p = 0,008$) e 72 horas ($p = 0,023$), nos mesmos grupos. Após análise multivariada em um modelo incluindo variáveis clínicas, angiográficas, demográficas e laboratoriais, o SXScore alto permaneceu como preditor independente da liberação de CK-MB e Tnl acima da mediana. **Conclusão:** O aumento da liberação de biomarcadores cardíacos foi significativamente associado à extensão da aterosclerose identificada pelo SYNTAX Score. Além disso, o SYNTAX Score alto demonstrou ser preditor independente para a elevação da CKMB acima da mediana mesmo quando ajustado a covariáveis.

Descritores: doença da artéria coronariana; angiografia coronária; revascularização miocárdica; angioplastia; biomarcadores; necrose miocárdica.

.

Abstract

Azevedo DFC. *Relationship between SYNTAX Score with the release of cardiac biomarkers after periprocedural revascularization for stable multivessel coronary disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: Abnormal cardiac biomarkers release after revascularization procedure has been associated with worse clinical outcomes. However, levels of myocardial biomarkers after revascularization procedural have not been associated with the severity of coronary artery disease (CAD). Our aim was to investigate the relationship between angiographic complexity of CAD as assessed by SYNTAX Score (SXScore) and cardiac biomarkers elevation after revascularization procedures. **Methods:** This is a post-hoc analyses of MASS V trial, which was a single-center, prospective and observational study among patients with stable CAD who underwent revascularization procedures. High sensitivity troponin (Tnl) and creatinekinase (CK) -MB were assessed before and after procedures. Baselines SXscores were calculated by angiographic laboratory investigators blinded to patient characteristics. **Results:** Of the 202 patients studied, 136 underwent coronary artery bypass grafting (CABG) and 66 percutaneous coronary intervention (PCI). The median SXScore was 20.00 (IQR 15.00-26.00) in revascularized patients, 39.00 (IQR 35.00-44.00) in the high SXscore group and 19.0 (IQR 14.00-24.00) in low/mid SXScore group ($p < 0.0001$). There were positive correlations between SXScore and median peaks after procedural Tnl ($r = 0.18$, $p = 0.009$) and CK-MB ($r = 0.24$, $p = 0.001$) levels. In patients with high SXscore (≥ 33) the median peak after procedural Tnl ($p = 0.034$) and CK-MB ($p = 0.004$) levels were higher than low/mid SXScore (< 33) and the release of Tnl at 6 hours ($p = 0.002$), 12 hours ($p = 0.008$) and 24 hours ($p = 0.039$), was higher in high SXScore group than low/mid SXScore (< 33), as well as, the release of CK-MB at 6 hours ($p < 0.0001$), 12 hours ($p < 0.0001$), 24 hours ($p = 0.001$), 36 hours ($p = 0.007$), 48 hours ($p = 0.008$) and 72 hours ($p = 0.023$), in the same groups. After multivariate analysis, in a model including clinical, angiographic, demographic and laboratorial variables, high SXScore was a significant independent correlate of release of CK-MB and Tnl peaks higher than median. **Conclusion:** The increase of release of cardiac biomarkers was significantly associated with the extent of atherosclerosis identified by the SYNTAX Score. Besides, high SYNTAX Score remained an independent predictor for elevation of CKMB above the median even when adjusted for covariates.

Descriptors: coronary artery disease; coronary angiography; myocardial revascularization; angioplasty; biomarkers; myocardial necrosis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O SYNTAX Score (SXScore) foi desenvolvido como instrumento de avaliação angiográfica com capacidade para caracterizar e quantificar objetivamente a gravidade e a extensão da doença arterial coronariana (DAC). Amplamente disponível e utilizado na comunidade científica, tal escore originou-se a partir de uma combinação das classificações angiográficas de sociedades da especialidade ⁽¹⁾. Desse modo, foi utilizado em ensaios clínicos direcionados a definir a melhor estratégia de revascularização do miocárdio e o prognóstico a longo prazo dos pacientes portadores de DAC ⁽²⁾.

1.1 Escores de angiografia coronária

O conceito de quantificação do miocárdio em risco e/ou gravidade da estenose da artéria coronária implicou na criação de escores baseados em angiografia coronariana para estratificar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de DAC ⁽³⁻¹¹⁾.

O índice desenvolvido na Universidade de Duke ⁽³⁾, validado em 1985 ⁽⁴⁾, propôs, em método simples, que a localização da estenose da artéria coronária forneceria mais informações prognósticas que o número de artérias acometidas. Após inclusão no escore do grau de obstrução no vaso analisado e atribuição de uma maior pontuação para a estenose da artéria

descendente anterior que para os demais vasos, a capacidade prognóstica desse índice melhorou significativamente. Nessa direção, estudos posteriores de Leaman e cols.⁽¹²⁾ propuseram um sistema de pontuação baseado no estreitamento do diâmetro luminal e na extensão do território miocárdico irrigado por cada vaso coronariano do ventrículo esquerdo. Consequentemente, maior pontuação foi atribuída ao tronco da coronária esquerda (TCE), seguido pelas artérias descendente anterior, circunflexa e direita. Adicionalmente, sociedades norte-americanas da especialidade sugeriram uma classificação específica da lesão para estimar a probabilidade de complicações após intervenção coronariana percutânea^(13, 14). Neste modelo, as lesões identificadas foram classificadas como tipo A, B ou C, com base na presença de características angiográficas, tais como: comprimento da lesão, tortuosidade, calcificação, trombo, bifurcação e obstrução total. Cada tipo de lesão foi associado a uma taxa estimada de sucesso terapêutico. Assim, esses escores formaram as bases iniciais para a criação do SXSore.

1.2 SYNTAX Score

No SXscore, as artérias coronarianas são representadas em diagramas (Figura 1)^(15, 16). Cada segmento coronariano apresenta importância e pontuação específica no escore, de acordo com a extensão do território irrigado por cada vaso coronariano do ventrículo esquerdo e a quantidade de miocárdio comprometido correspondente, conforme elaborado

por Leaman e cols.⁽¹²⁾. Cada lesão significativa (definida como estenose de diâmetro $\geq 50\%$ em vasos com um diâmetro mínimo $\geq 1,5$ mm) é avaliada e analisada visualmente, de acordo com o sistema de classificação de lesões⁽¹³⁾. Baseando-se nas características angiográficas, a lesão recebe um valor pontual correspondente e, finalmente, as pontuações das lesões individuais são somadas para obter o escore final. Embora o escore obtido seja uma variável contínua, o modelo é apresentado numericamente estratificado em tercís escalonados, conforme utilizado em estudos clínicos⁽²⁾. A identificação de escores elevados pode indicar dificuldades técnicas na realização da intervenção coronariana percutânea⁽¹⁷⁾.

Inicialmente, este escore foi aplicado em estudos com pacientes portadores de DAC estável^(18, 19). O estudo randomizado e multicêntrico SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Interventions with Taxus Surgery) comparou a estratégia cirúrgica à percutânea em pacientes multiarteriais com ou sem lesão de TCE. Este estudo identificou que diferentes estratos de escore correlacionaram-se com prognósticos distintos em seguimento de longo prazo, ao comparar os tratamentos cirúrgicos e percutâneos^(2, 20). De forma similar, estudo a longo prazo envolvendo exclusivamente pacientes diabéticos, comparando estratégias intervencionistas e também o tratamento medicamentoso, encontrou implicações prognósticas relacionadas aos diferentes tercís^(21, 22). Adicionalmente, quando comparado a outros escores angiográficos, o SXSscore apresentou superior capacidade discriminativa para ocorrência de eventos cardiovasculares maiores^(19, 23).

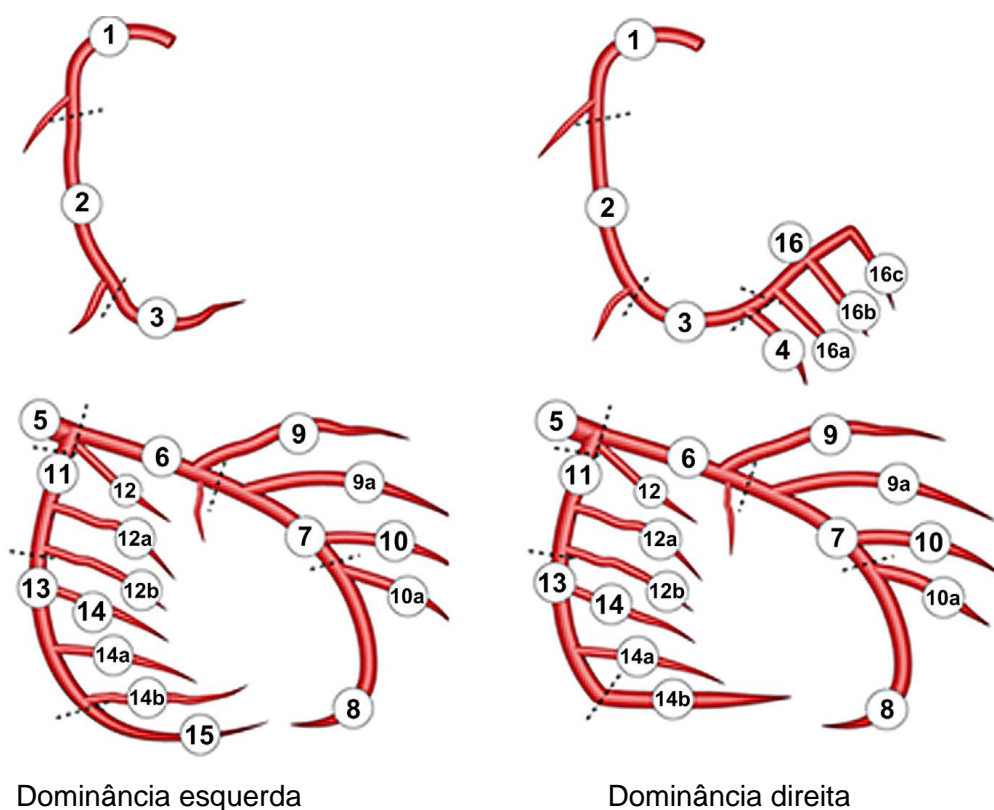


Figura 1 - Classificação dos segmentos coronarianos baseada em 16 segmentos, utilizados no estudo SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), desenvolvido inicialmente pela American Heart Association (AHA) e, posteriormente, modificado pelo estudo ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study)

Nessa direção, o SXSscore apresentou-se como instrumento útil para determinar a complexidade e o prognóstico da DAC, auxiliando na escolha da melhor terapia intervencionista nos pacientes portadores de DAC multiarterial estável⁽²⁴⁾. Além disso, sua aplicação foi expandida para outros cenários clínicos, incluindo pacientes portadores de síndromes coronarianas agudas, bem como em associação a aterosclerose extracoronariana e infarto periprocedimento (IPP)⁽²⁵⁻²⁷⁾. A liberação dos marcadores de injúria miocárdica, tais como troponina e creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB),

fundamental para o diagnóstico de IPP, pode estar correlacionada com a complexidade da anatomia coronariana, e, conseqüentemente, factível de ser mensurada pelo SXSore ⁽²⁸⁻³⁰⁾. O SXSore foi aplicado em estudos com a finalidade de prever IPP ^(31, 32), definido a partir de diretrizes específicas ^(33, 34), em pacientes portadores de DAC estável, submetidos a diferentes tipos de tratamentos intervencionistas. Apesar de existirem controvérsias concernentes ao impacto clínico do infarto do miocárdio periprocedimento, alguns estudos evidenciaram sua relação com desfechos clínicos e valor prognóstico ^(35, 36). Farooq e cols. ⁽³⁷⁾ estudaram a liberação da creatinafosfoquinase (CK) e CKMB após procedimentos de revascularização nos pacientes do estudo SYNTAX ⁽²⁾. Os valores de CKMB, quando disponíveis, correlacionaram-se ao tercil alto de SXSore na população cirúrgica. Van Gaal e cols. ⁽³¹⁾ avaliaram escores angiográficos validados, dentre eles, o SXSore, para prever IPP, definido por opinião de especialistas, utilizando como marcador a troponina. Neste estudo, valores mais elevados de SXSore parecem estar mais associados às mais elevadas taxas de IPP. Adicionalmente, estudos identificaram fraca correlação entre a complexidade da anatomia coronariana e a liberação de biomarcadores cardíacos no contexto das síndromes isquêmicas agudas ⁽³⁸⁾. Isso poderia estar relacionado a limitações metodológicas desses estudos, tais como a mensuração isolada de apenas um tipo de marcador de necrose miocárdica ou ao número reduzido de biomarcadores disponíveis para análise de dados ⁽³⁷⁾.

Assim, o SXSore mostrou-se útil em condições clínicas crônicas e agudas no contexto da DAC. Todavia, permanece desconhecida sua associação com a mensuração seriada dos marcadores de injúria miocárdica, troponina e CK-MB, em pacientes com DAC estável submetidos a diferentes estratégias intervencionistas.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

Avaliar a relação da complexidade angiográfica da DAC, mensurada pelo SXSore, com a elevação dos biomarcadores cardíacos de injúria miocárdica após procedimentos de revascularização miocárdica.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma análise post-hoc do estudo *Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study - MASS V)* ⁽²⁸⁾, um estudo unicêntrico, prospectivo e consecutivo (Figura 2) realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

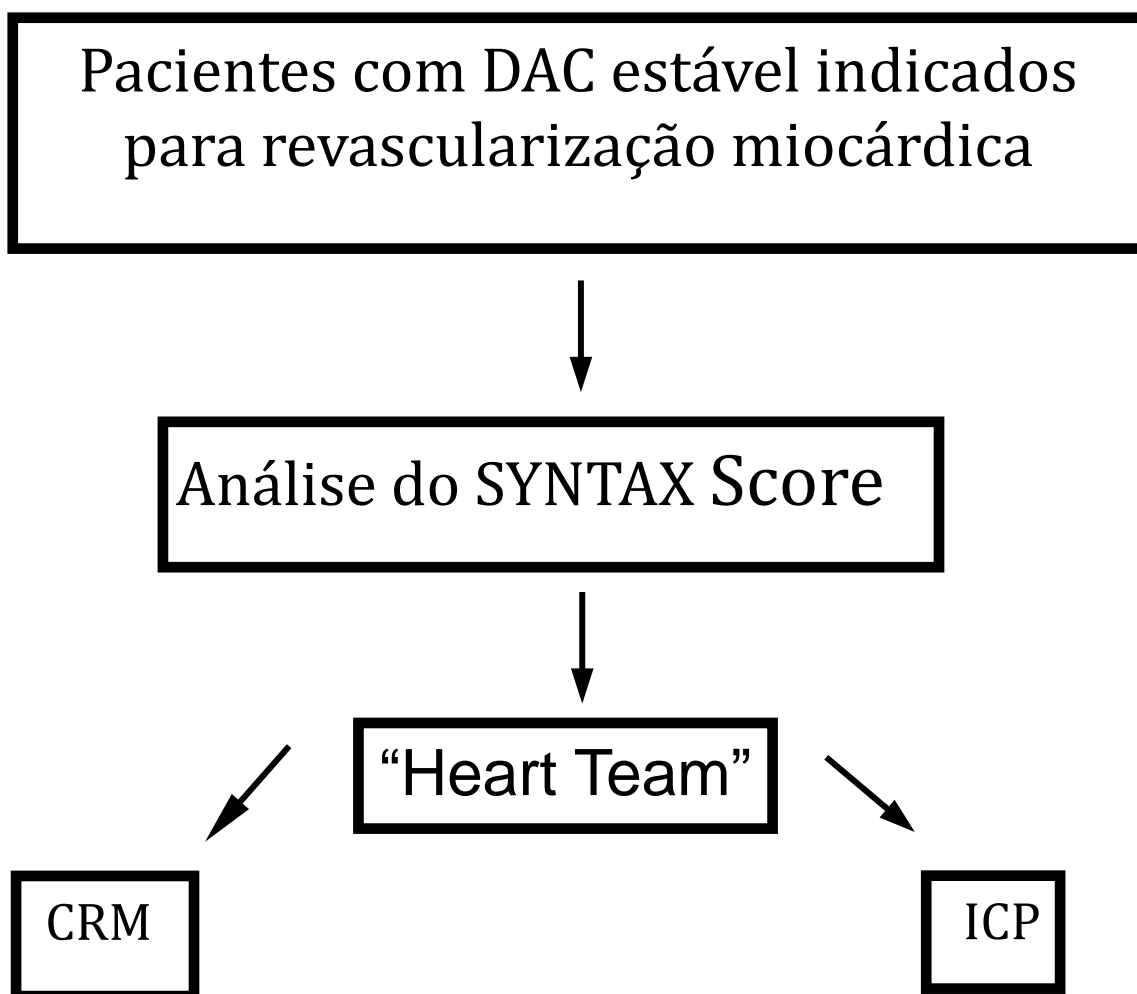


Figura 2 - Representação esquemática do desenho do estudo. DAC indica doença arterial coronariana; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; ICP, intervenção coronária percutânea

3.2 População de estudo

Para inclusão nesse estudo, foram selecionados pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo referenciados para a realização de cineangiocoronariografia eletiva, no período entre março de 2012 e março de 2014, com o diagnóstico presuntivo de isquemia miocárdica por apresentarem angina estável classe II ou III, conforme a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), ou isquemia documentada por meio de métodos funcionais não invasivos.

3.2.1 Critérios para inclusão

Pacientes com estenoses proximais de vasos epicárdicos superiores a 70%, função sistólica ventricular esquerda preservada e indicação formal para CRM ou ICP foram incluídos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 55% foi considerada preservada. Esses pacientes foram avaliados por equipe composta por cardiologista clínico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardiovascular. As indicações terapêuticas foram realizadas em comum acordo entre as equipes por meio do “Heart Team”.

3.2.2 Critérios para não inclusão

Não foram incluídos indivíduos com necessidade de revascularização miocárdica de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia, contraindicação para o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dl), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda recente (nos últimos 6 meses) ou neoplasia maligna em tratamento.

3.3 Avaliação Angiográfica e SYNTAX Score

Os angiogramas dos pacientes foram avaliados com a aplicação do SXSore. Cada lesão coronariana com diâmetro $\geq 50\%$ de obstrução luminal em vasos com diâmetro $\geq 1,5$ mm foi analisada separadamente durante o cálculo do escore. As pontuações foram somadas para produzir um SXSore calculado pelo algoritmo disponível no SYNTAX website, (<http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>) . O SXSore foi calculado por dois cardiologistas intervencionistas experientes na aplicação da ferramenta, sem conhecimento de outras informações dos pacientes, incluindo os valores dos biomarcadores pré-procedimento e variáveis clínicas. A variabilidade intraobservador e interobservador foi avaliada em 50 pacientes. O SXSore ≥ 33 foi definido como alto, e, quando < 33 , como

intermediário/baixo, consistente com publicações prévias ⁽²⁾. Análises de sensibilidade foram conduzidas usando tercis específicos de SXSore, bem como analisando-os como variável contínua.

3.4 Revascularização do miocárdio

O procedimento de revascularização cirúrgica do miocárdio foi realizado de modo eletivo, com a mesma equipe de cirurgiões, com o objetivo de uniformização da técnica cirúrgica. As angioplastias foram realizadas, da mesma maneira, de modo eletivo, com uniformização da técnica e pela mesma equipe de cardiologistas intervencionistas. A melhor estratégia de revascularização foi definida pelo “Heart Team” da Unidade Clínica de Pesquisa MASS do Instituto do Coração.

3.5 Dosagem de biomarcadores

A coleta de amostras de sangue de cada paciente para a aferição de troponina contemporânea (troponina I ultra) e CKMB massa foi realizada antes do procedimento de revascularização e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas após a intervenção, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm durante 20 minutos e analisadas em até 2 horas após a coleta. O imunoensaio utilizado para dosagem de troponina I ultra (Tnl-u) foi ADVIA Centaur[®], Siemens[®] Health Care Diagnostics, Tarrytown, NY, cujo valor limite inferior de detecção da troponina I é 0,006 ng/mL. O

valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e o coeficiente de variação é 10% na concentração de 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CKMB massa, o teste foi realizado no equipamento ADVIA Centaur[®], utilizando o kit da mesma marca. O limite inferior do ensaio é 0,18 ng/mL e o valor do percentil 99 varia de acordo com o sexo, sendo 3,8 ng/mL ao sexo feminino e 4,4 ng/mL ao sexo masculino. O coeficiente de variação determinado pelo fabricante é 3,91% na concentração de 3,55 ng/mL e 3,61% na concentração de 80 ng/mL.

3.6 Análise estatística

Os dados discretos foram relatados como frequências. A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IQR). Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A avaliação de homogeneidade entre as proporções foi realizada pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de *Fisher*, conforme apropriado. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas usando o teste t de *Student* e aquelas com distribuição não normal foram comparadas usando o *Wilcoxon rank-sum test*. A análise de correlação de Spearman foi aplicada para variáveis contínuas quando apropriada. As variabilidades intraobservador e interobservador foram avaliadas usando o coeficiente

estatístico kappa. A análise multivariada de regressão logística foi realizada para avaliar a relação entre o SXScore e a elevação dos biomarcadores acima da mediana em um modelo incluindo variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e angiográficas. O valor de p bicaudal $<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Estas análises foram realizadas usando SPSS versão 21.0 (SPSS. Inc).

3.7 Aspectos éticos

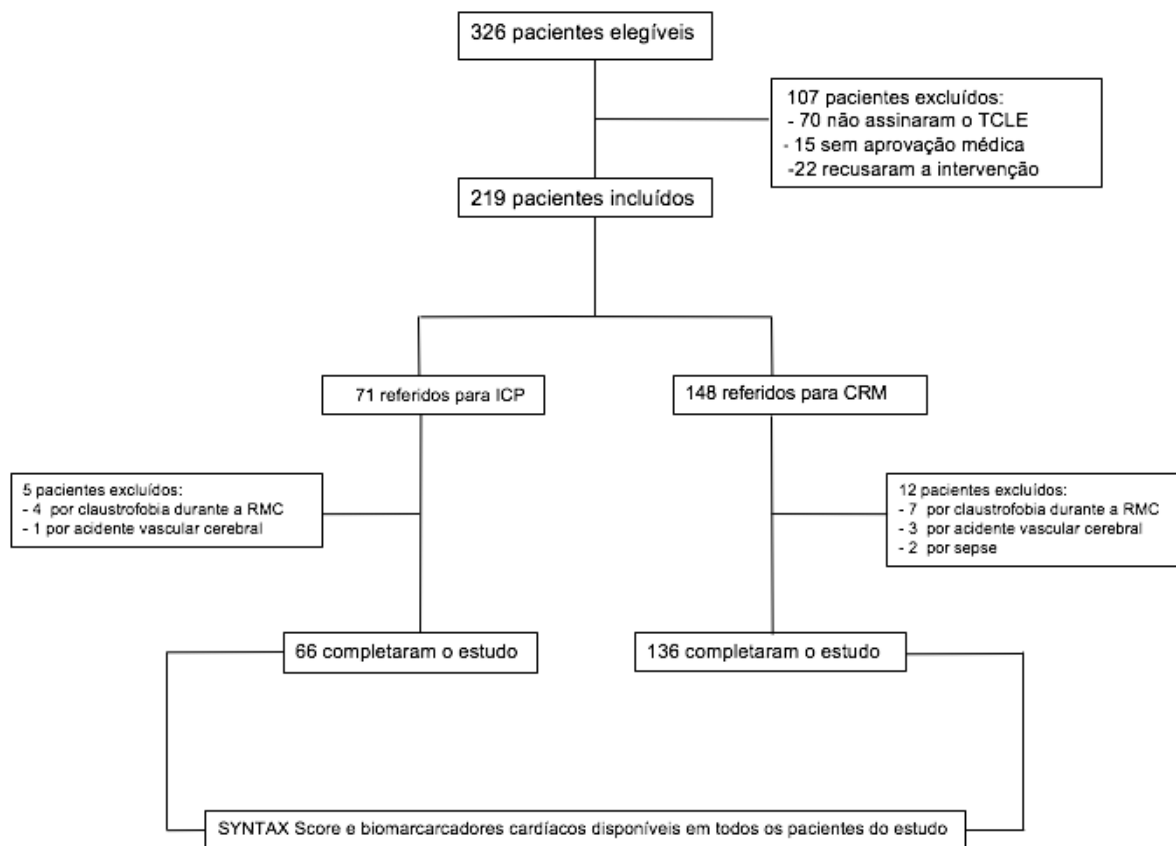
Este trabalho é uma análise post-hoc do estudo *Accuray of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance (MASS-V)* ⁽²⁸⁾, previamente aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o nº3.736/11/154 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob o nº 8.595/2012 e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o nº2011/20.876-2. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinque. Todos os pacientes participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Fluxo de entrada dos pacientes

Entre março de 2012 e março de 2014, foram incluídos 326 pacientes consecutivos do ambulatório do InCor-HCFMUSP com o diagnóstico de DAC estável documentada. Todos os pacientes apresentavam lesões obstrutivas graves em, pelo menos, duas artérias epicárdicas, associadas a angina do peito e função ventricular preservada. Cento e quarenta e oito pacientes foram referenciados para cirurgia de revascularização miocárdica e 71 para a intervenção coronariana percutânea. Destes, 202 pacientes completaram o estudo. O SXSore e os biomarcadores cardíacos estavam disponíveis em todos os pacientes incluídos na análise. As principais causas de exclusão estão incluídas na Figura 3.



TCLE indica termo de consentimento livre e esclarecido; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP, intervenção coronariana percutânea; RMC, ressonância magnética cardíaca.

Figura 3 - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo

4.2 Características basais

As características basais foram similares entre os pacientes que apresentavam SXScore alto versus SXScore baixo/intermediário, exceto pela maior proporção de hipertensos no grupo SXScore alto ($p=0,03$). Os dados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas, laboratoriais, clínicas e angiográficas dos pacientes pelos grupos de SXSore

CARACTERÍSTICAS	SXSore ≥ 33 alto (N = 21)	SXSore <33 baixo/intermediário (N = 181)	Valor do p
Perfil demográfico			
Idade (anos)	64,9 ± 7,64	61,81 ± 9,29	0,88
Sexo masculino (%)	66,7	67,4	0,94
Tabagismo atual ou prévio (%)	81,0	81,2	1,00
IAM prévio (%)	14,3	34,3	0,06
HAS (%)	100,0	82,9	0,03
DM (%)	42,9	44,8	0,86
Angina CCS II ou III (%)	76,1	64,6	0,64
Valores laboratoriais			
Colesterol Total, mg/dl	173,7±57	170,6±44	0,77
LDL- Colesterol, mg/dl	100±42	100±35	0,95
HDL- Colesterol, mg/dl	39±10	37±11	0,60
Triglicérides, mg/dl	185 ± 191	165 ± 106	0,45
Glicose, mg/dl	136 ± 57	129 ± 48	0,52
Creatinina, mg/dl	1,07 ± 0,3	1,05 ± 0,2	0,53
Troponina basal, ng/dl	0,01 (0,006-0,013)	0,01 (0,006-0,018)	0,74
CKMB basal, ng/dl	1,24 (0,83-1,64)	1,04 (0,65-1,60)	0,46
Achados angiográficos e radiológicos			
Biarterial (%)	14,3	34,3	0,14
Triarterial (%)	85,7	64,6	0,14
FEVE (%)	67 ± 9,2	69 ± 10,8	0,57

Os valores são expressos como medianas (intervalo interquartil) ou porcentagem (número).
 SXSore – SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) Score; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; DM - Diabetes Mellitus; IAM - Infarto Agudo do Miocárdio; Angina II/III (CCS) - Angina Pectoris classe II ou III pela Canadian Cardiovascular Society; LDL- Low Density Lipoprotein; HDL – High Density Lipoprotein; CKMB- Creatininafosfoquinase Fração MB; FEVE - Fração de Ejeção Ventricular Esquerda.

4.3 Biomarcadores cardíacos

Um total de 2.706 amostras de us-Tnl e CK-MB foram obtidas dos pacientes, produzindo uma média de 13,3 amostras de biomarcador por paciente. Cerca de 71% dos pacientes no grupo SXScore alto apresentaram pico de Tnl-u acima da mediana, comparados a 47% no grupo SXScore baixo/intermediário. Em relação CK-MB, 76% dos pacientes do grupo SXScore alto apresentavam dosagem acima da mediana, comparados a 47% no SXScore baixo/intermediário.

4.4 SYNTAX Score

O SXSore foi calculado em todos os pacientes com excelente variação intraobservador (kappa statistic = 0,865; erro-padrão assintótico = 0,056) e interobservador (kappa statistic 0,839; erro-padrão assintótico = 0,060), similares aos encontrados em estudos prévios ⁽²²⁾. A mediana do SXSore nos 202 pacientes do estudo foi 20,00 (IQR 15,00-26,00) (Figura 4). Centa e oitenta e um pacientes apresentavam SXSore baixo/intermediário e 21 SXSore alto. A mediana do SXSore foi significativamente maior no grupo SXSore alto [39,00 (IQR: 35,00-44,00 ng/dl) versus 19,00 (IQR: 14,00-24,00 ng/dl), $p < 0,0001$] comparado ao SXSore baixo/intermediário.

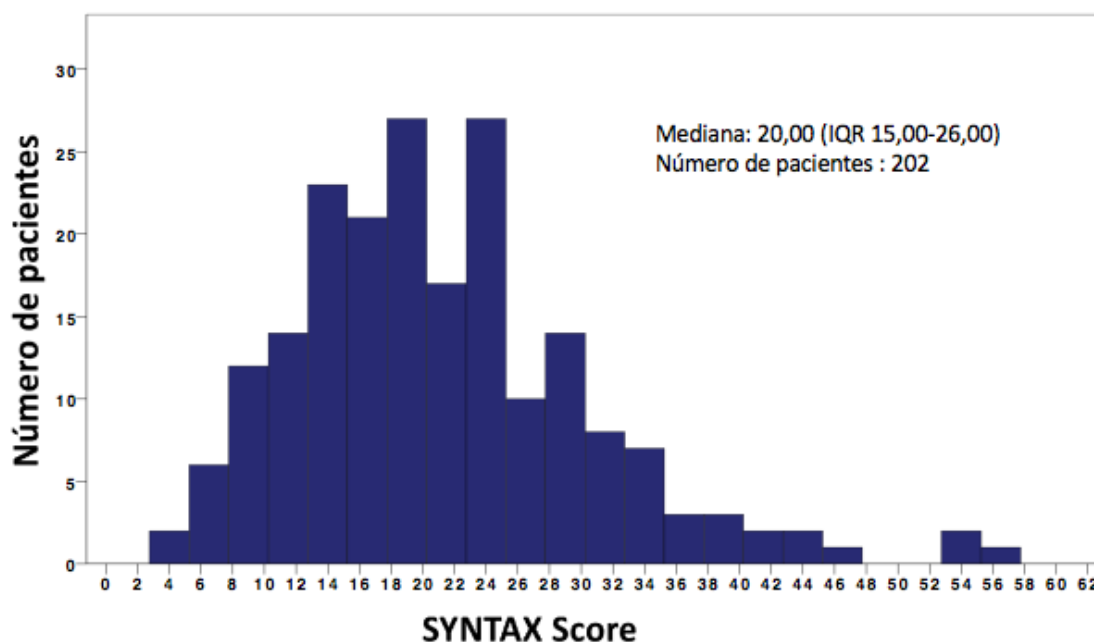


Figura 4 - Distribuição do SYNTAX Score nos 202 pacientes alocados para a revascularização miocárdica

O pico de Tnl-u (Figura 5) correlacionou-se com o SXSore (correlação de Spearman: $r = 0,18$, $p = 0,008$) e o pico de CK-MB (Figura 6), também apresentou significativa correlação com SXSore (correlação de Spearman: $r = 0,24$, $p = 0,001$). Ao analisarmos a liberação da Tnl-u e CK-MB em períodos pré especificados, foram observadas a permanência das significâncias das correlações entre Tnl-u e o SXSore por até 36h (Tabela 2) e entre a CK-MB e o SXSore por até 48h (Tabela 3), após procedimentos de revascularização.

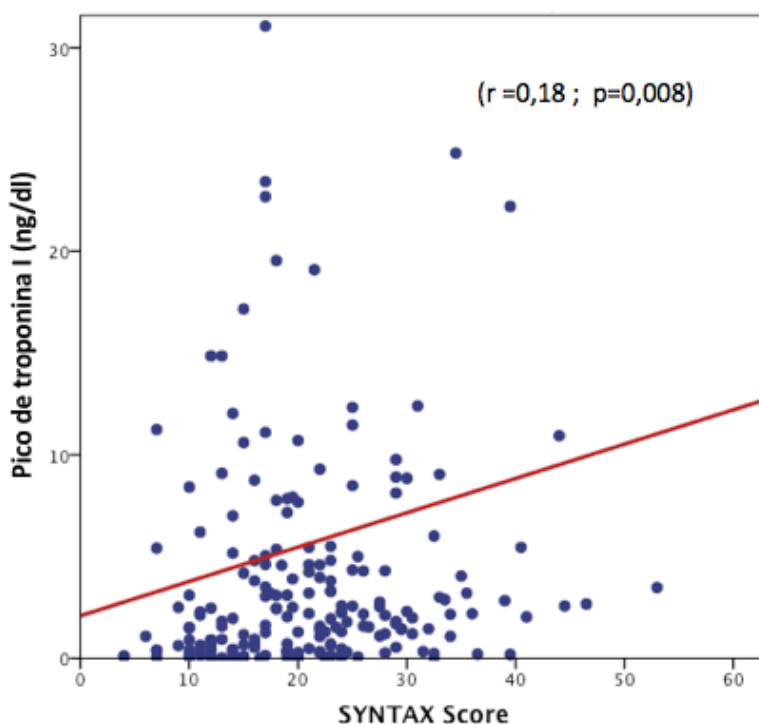


Figura 5 - Correlação entre o pico de troponina I ultra e o SYNTAX Score

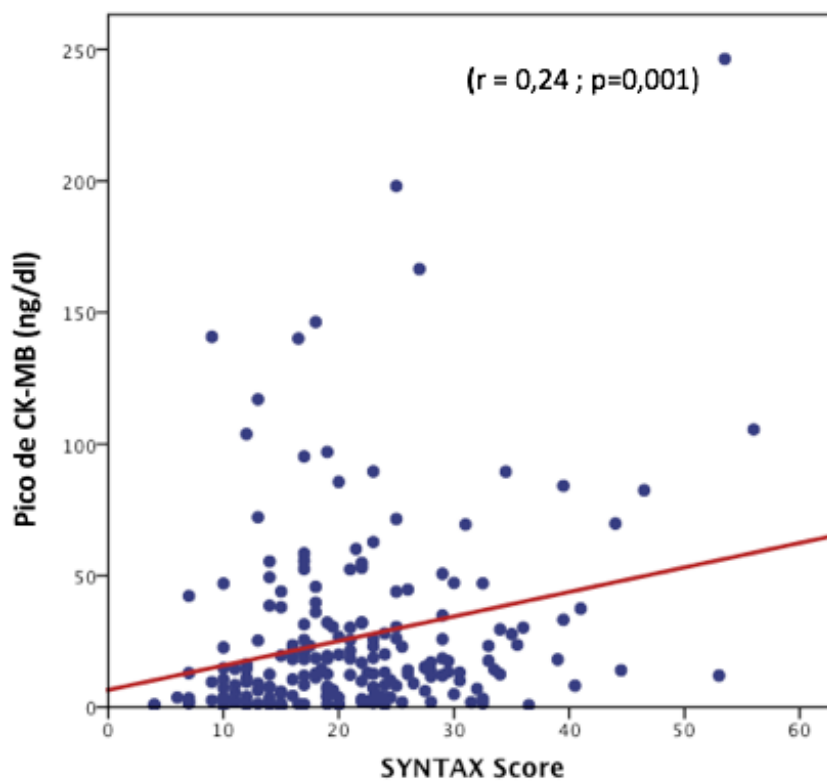


Figura 6 - Correlação entre o pico de creatinofosfoquinase fração MB e o SYNTAX Score

Tabela 2 - Correlações entre a troponina I ultra mensuradas em períodos pré-especificados e o SYNTAX Score

Tempos pré-especificados de troponina	Coefficiente de correlação de Spearman (r)	Valor do p
6 horas	0,31	<0,0001
12 horas	0,25	<0,0001
24 horas	0,15	0,026
36 horas	0,13	0,049
48 horas	0,13	0,068
72 horas	0,09	0,198

SYNTAX - Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery.

Tabela 3 - Correlações entre a creatinofosfoquinase fração MB mensuradas em períodos pré-especificados e o SYNTAX Score

Tempos pré-especificados de CK-MB	Coefficiente de correlação de Spearman (r)	Valor do p
6 horas	0,33	<0,0001
12 horas	0,28	<0,0001
24 horas	0,23	0,001
36 horas	0,22	0,001
48 horas	0,22	0,001
72 horas	0,13	0,068

SYNTAX - Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery.

A mediana do pico de Tnl-u (Figura 7) nos pacientes do grupo SXScore alto foi significativamente maior comparada ao grupo SXScore baixo/intermediário [3,00; intervalo interquartil (IQR): 2,19-9,04 ng/dl versus 1,99 (IQR: 0,47-5,17 ng/dl), $p = 0,034$] e a mediana do pico CK-MB (Figura 8) nos pacientes do grupo SXScore alto foi, também, significativamente maior em comparação ao grupo SXScore baixo/intermediário [27,83 (IQR: 14,3-69,76 ng/dl) versus 12,98 (IQR: 4,09-28,11 ng/dl), $p = 0,004$]. As medianas de Tnl-u (Figura 9) após a revascularização miocárdica foram maiores no grupo SXScore alto comparadas ao grupo baixo/intermediário em 6 horas [2,12 (IQR: 0,90-3,70 ng/dl) versus 0,60 (IQR: 0,10-1,80 ng/dl), $p = 0,002$], 12 horas [2,74 (IQR: 1,43-6,31) versus 1,23 (IQR: 0,29-3,50 ng/dl), $p = 0,008$] e 24 horas [2,83 (IQR: 1,09-4,43) versus 1,48 (IQR: 0,32-3,72 ng/dl), $p = 0,039$] após o procedimento. Além disso, as medianas de CK-MB (Figura 10) após a revascularização miocárdica foram maiores no grupo SXScore alto comparadas ao grupo baixo/intermediário em 6 horas [15,28 (IQR: 11,55-20,91 ng/dl) versus 4,73 (IQR: 1,66-13,35 ng/dl), $p < 0,001$], 12 horas [21,80 (IQR: 12,50-35,75 ng/dl) versus 9,32 (IQR: 2,95-22,40 ng/dl), $p < 0,001$], 24 horas [23,69 (IQR: 11,70-69,76 ng/dl) versus 10,16 (IQR: 3,69-23,00 ng/dl), $p = 0,001$], 48 horas [15,50 (IQR: 9,80-20,82 ng/dl) versus 7,40 (IQR: 2,22-17,66 ng/dl), $p = 0,008$] e 72 horas [10,37 (IQR: 6,30-11,19 ng/dl) versus 4,36 (IQR: 1,84-9,93 ng/dl), $p = 0,02$] após a intervenção.

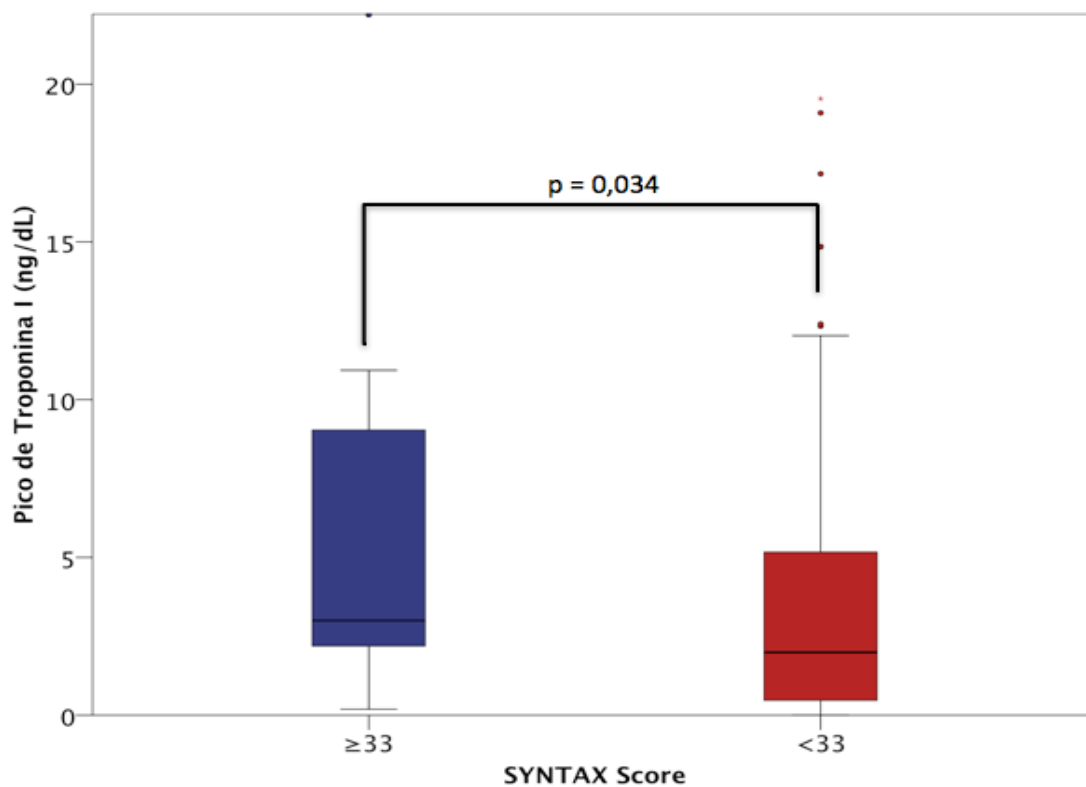


Figura 7 - Diferença entre os picos de Tnl-u pelos grupos de SXScore representado no gráfico de caixas. Pacientes com SYNTAX Score alto (em azul) e intermediário/baixo (em vermelho). As linhas pretas representam os valores das medianas. As caixas representam os intervalos interquartis

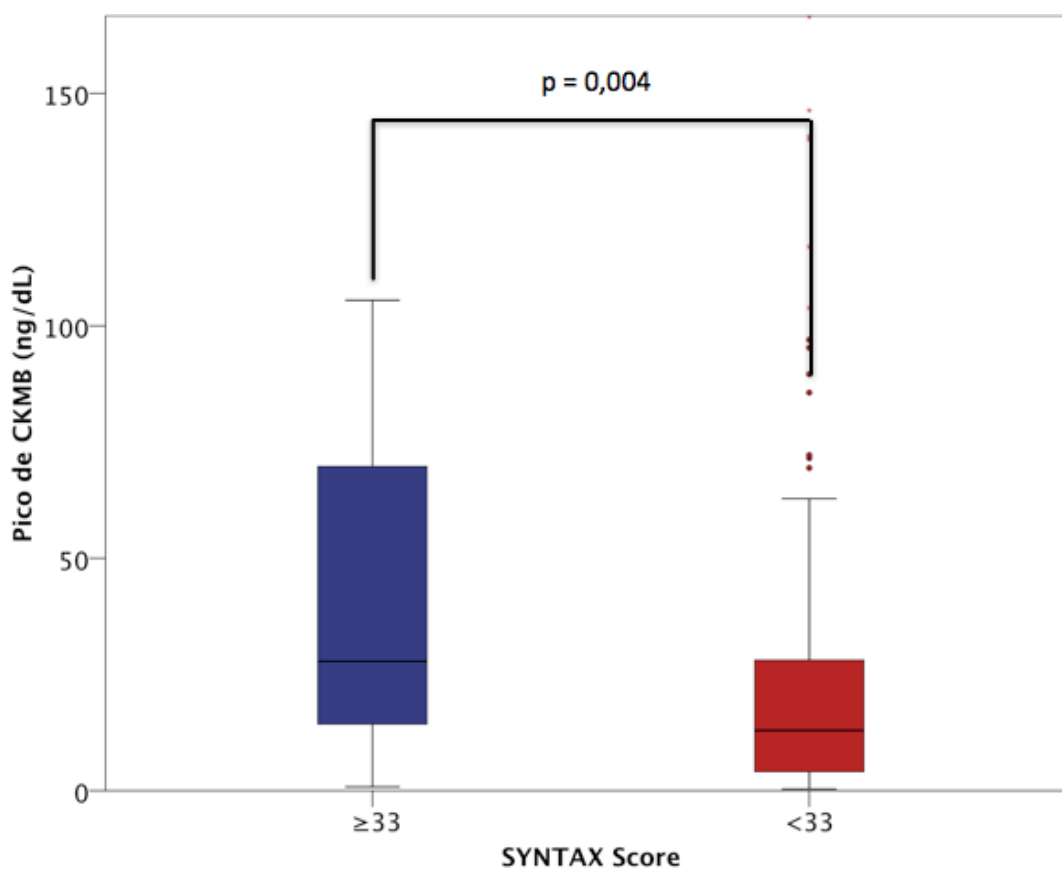


Figura 8 - Diferença entre os picos de CK-MB pelos grupos de SYNTAX Score representado no gráfico de caixas. Pacientes com SYNTAX Score alto (em azul) e intermediário/baixo (em vermelho). As linhas pretas representam os valores das medianas. As caixas representam os intervalos interquartis

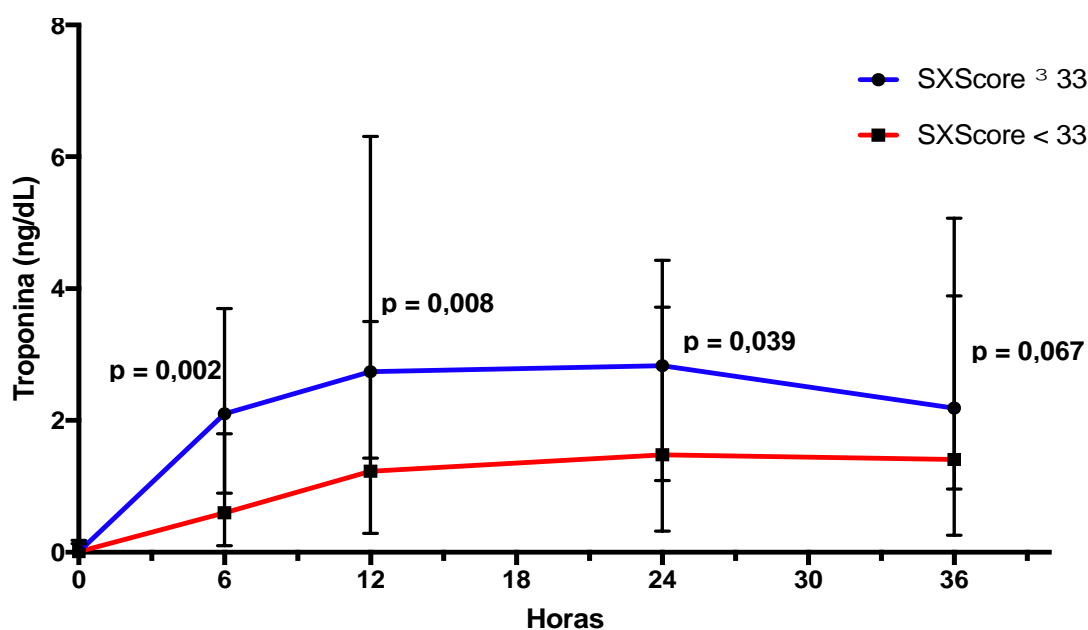


Figura 9 - Diferença entre a liberação de Tnl-u pelos grupos de SXScore em períodos específicos após procedimento de revascularização. Pacientes com SXScore alto (em azul) e intermediário/baixo (em vermelho). As barras de erros representam os intervalos interquartis da mediana

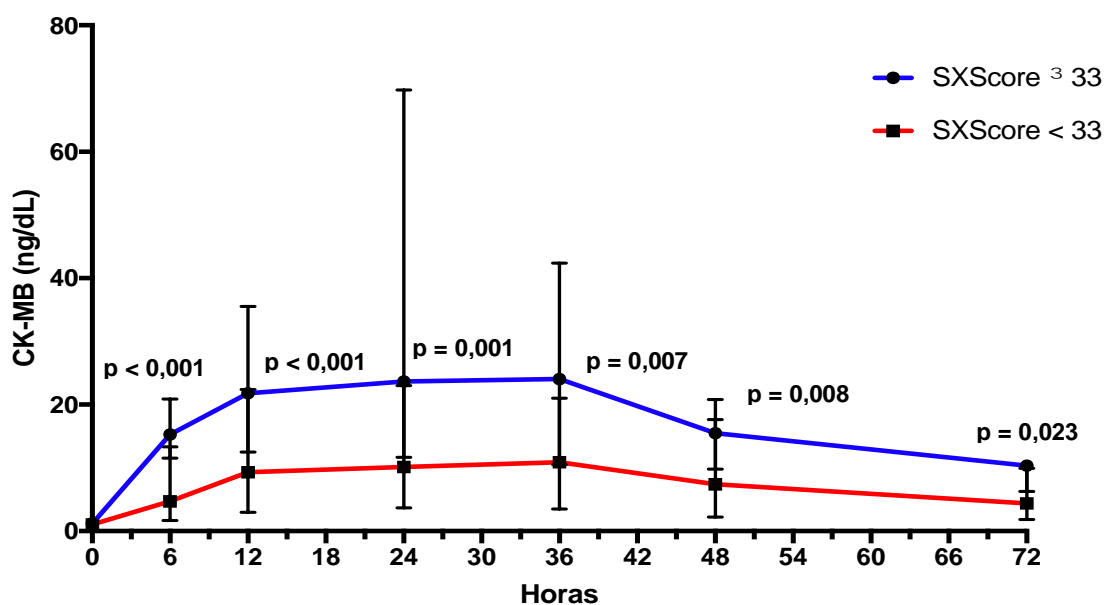


Figura 10 - Diferença entre a liberação de CK-MB pelos grupos de SXScore em períodos específicos após procedimento de revascularização. Pacientes com SXScore alto (em azul) e intermediário/baixo (em vermelho). As barras de erros representam os intervalos interquartis da mediana

Após análise multivariada e ajuste para as co-variáveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, idade e creatinina), o SXScore alto foi um preditor independente e significativo para a liberação do pico de CK-MB acima da mediana e apresentou tendência a significância para a liberação do pico de TnI-u acima da mediana (Figuras 11 e 12). Os pacientes com tercil alto de SXScore, comparados aos tercís intermediário e baixo, apresentam 3,39 vezes maior risco para apresentar pico de CK-MB acima da mediana (odds ratio [OR] ajustado 3,39, 95% intervalo de confiança [IC]: 1,15-10) e 2,7 vezes maiores riscos de pico de TnI-u acima da mediana neste estudo (odds ratio [OR] ajustado 2,7, 95% intervalo de confiança [IC]: 0,95-7,54).

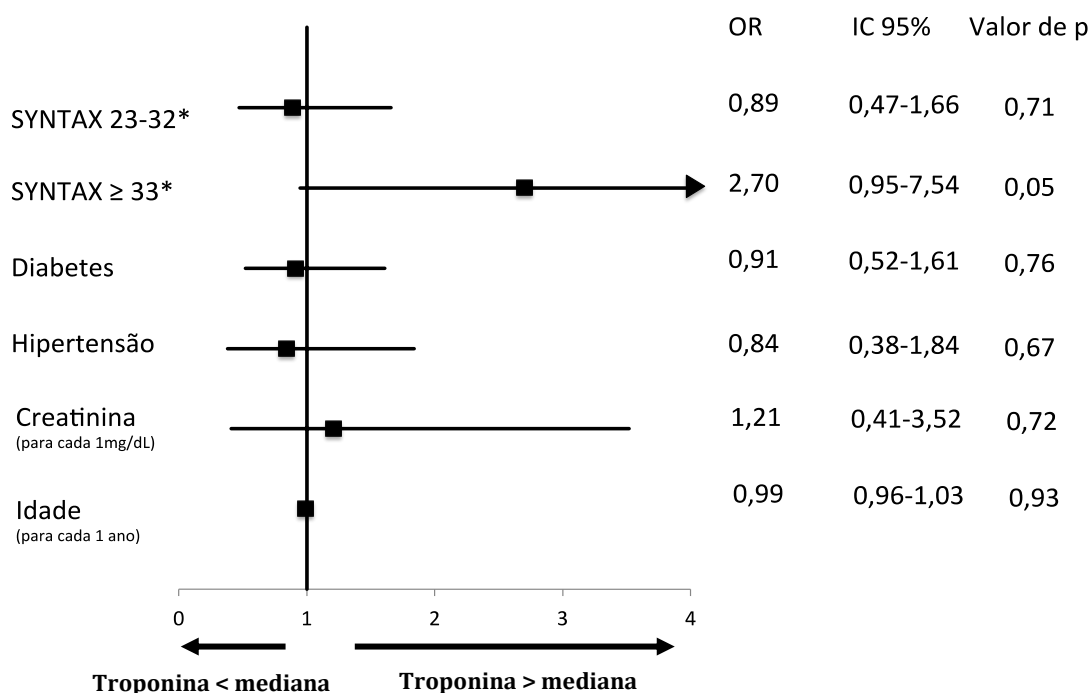


Figura 11 - Análise multivariada incluindo os tercis de SYNTAX Score ajustado para variáveis clínicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes e idade) e laboratorial (creatinina) para a elevação de troponina I acima da mediana. Os quadrados representam o odds ratio (OR) e as linhas horizontais de cada quadrado, 95% do intervalo de confiança (IC). *Comparado com o SXScore baixo (<23)

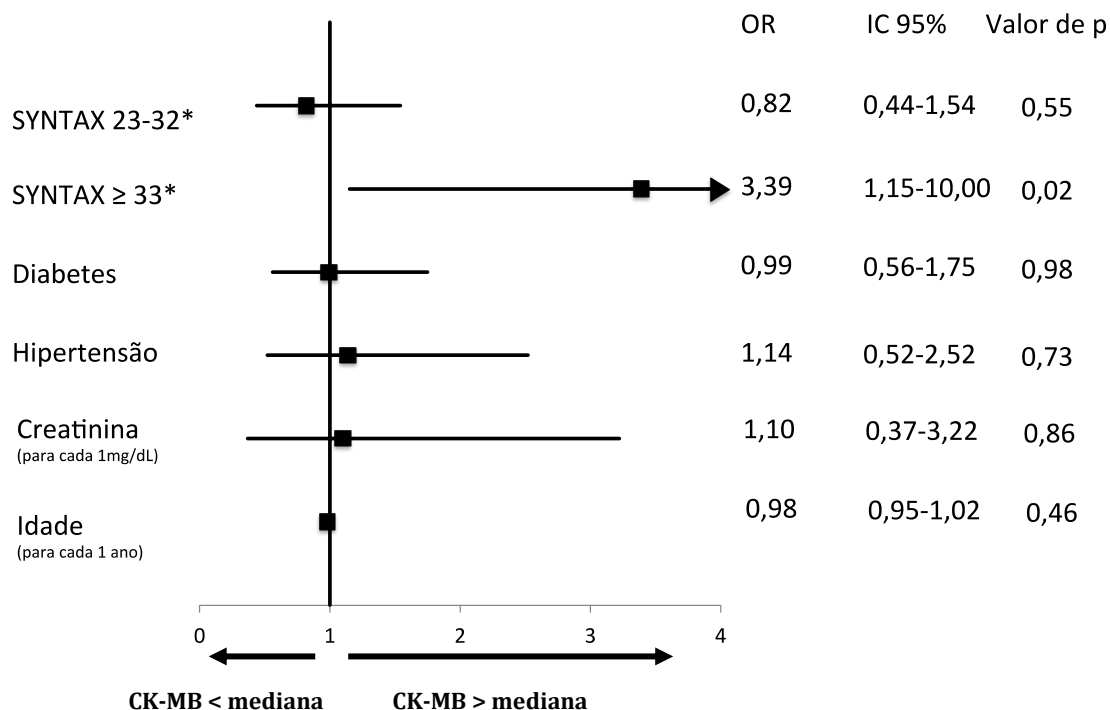


Figura 12 - Análise multivariada incluindo os tercís de SYNTAX Score ajustado variáveis clínicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes e idade) e laboratorial (creatinina) para a elevação da CK-MB acima da mediana. Os quadrados representam o odds ratio e as linhas horizontais de cada quadrado, 95% do intervalo de confiança (IC).
 *Comparado com o SXScore baixo (<23)

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que analisou a relação entre a complexidade angiográfica da doença arterial coronariana, avaliada pelo SxScore, e a liberação de biomarcadores cardíacos, troponina e CK-MB, em dosagens seriadas pré-especificadas, após procedimentos de revascularização miocárdica em pacientes portadores de DAC estável. Nossos resultados sinalizam uma relação entre o SxScore e a injúria miocárdica, mesmo após ajustes para fatores de risco tradicionais para DAC, como diabetes, disfunção renal, hipertensão e idade.

Adicionalmente, pacientes com SxScore alto comparados àqueles com SxScore baixo/intermediário apresentaram picos significativamente maiores de TnI-u e CK-MB. Além disso, a liberação de biomarcadores cardíacos em pacientes do grupo SxScore alto em comparação com o grupo SxScore baixo/intermediário também foi maior em períodos predefinidos, após procedimentos de revascularização. Ressalta-se que os biomarcadores cardíacos foram medidos em todos os pacientes do estudo, dentro de 0 e 72 horas após a intervenção. A dosagem de CK-MB foi maior em pacientes com SxScore alto comparado ao SxScore baixo/intermediário por até 72 horas, e os valores de TnI-u foram maiores por até 24 horas, quando os mesmos grupos foram analisados. Assim, após análise multivariada e ajuste para as covariáveis, o SxScore alto foi um preditor independente e significativo para

a liberação de CK-MB acima da mediana e mostrou uma tendência à significância para liberação de TnI-u acima da mediana.

No estudo MASS V, a CK-MB apresentou maior acurácia que a TnI-u para o diagnóstico de infarto periprocedimento em pacientes portadores de DAC estável, submetidos à CRM e ICP ⁽²⁸⁾. Entretanto, a TnI-u é considerada um biomarcador mais sensível e específico para necrose de cardiomiócitos que a CK-MB ^(39, 40), que sequer é aferida em algumas instituições na investigação de infarto agudo do miocárdio. Apesar disso, estudos relacionaram uma forte associação entre a elevação da CK-MB, após procedimentos de revascularização e eventos cardiovasculares subsequentes, determinando maior impacto prognóstico nesse contexto, quando comparado a TnI-u ^(35, 41-43). O consenso de especialistas da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) propõe que a CKMB seja o biomarcador cardíaco preferido para o diagnóstico de lesão miocárdica significativa após revascularização miocárdica, com forte evidência justificando seu uso neste cenário ⁽⁴⁴⁾. Desse modo, o uso de um escore angiográfico clássico de fácil aplicação, o SXSore, parece prever um aumento de biomarcadores cardíacos, incluindo a CK-MB, com importante impacto prognóstico no contexto da revascularização do miocárdio em pacientes com DAC estável. Apesar de alguns estudos indicarem que, apenas grandes elevações de biomarcadores miocárdicos após procedimentos de revascularização, sejam clinicamente importantes ^(45, 46), outros autores encontraram elevações modestas de biomarcadores associadas a aumentos de eventos cardiovasculares maiores ^(47, 48). Em

nosso estudo, as alterações dos biomarcadores não foram discretas. O grupo SxScore alto apresentou picos de 75 vezes e cerca de sete vezes o limite superior da normalidade (LSN) para o percentil 99 para Tnl-u e CK-MB, respectivamente. Nesse sentido, uma metanálise relacionou um aumento de duas vezes na mortalidade por todas as causas a curto e longo prazos em pacientes nos quais as dosagens de biomarcadores cardíacos dentro de 24 horas após a CRM aumentaram para 4 a 5 vezes o LSN para o percentil 99 ⁽³⁶⁾, assim como observado em nosso estudo.

Em concordância com os dados deste estudo, Farooq e col. indicaram que, em pacientes com DAC estável, uma relação CK-MB pós-procedimento ≥ 3 LSN estava associada a uma frequência significativamente aumentada de SxScore alto comparado à SxScore intermediário/ baixos ⁽³⁷⁾. Entretanto, uma importante limitação deste estudo foi a indisponibilidade de CKMB em parcela significativa dos pacientes, além da não utilização da troponina.

Van Gaal e col. estudaram a acurácia dos escores de complexidade angiográfica para predição de IPP, definido pela elevação isolada da troponina I (≥ 1.0 $\mu\text{g/L}$). O SxScore mostrou acurácia superior ao escore de Gensini, apresentando valor preditivo positivo para o diagnóstico de injúria miocárdica associado aos procedimentos de revascularização ⁽³¹⁾. De maneira similar a nosso estudo, a injúria miocárdica esteve frequentemente associada com o aumento progressivo do SxScore. Em estudo de pacientes revascularizados exclusivamente pelo tratamento percutâneo, o SxScore foi preditor independente de IPP pela terceira definição universal de infarto, mesmo após ajuste para variáveis clínicas, similares às utilizadas neste

estudo ⁽³²⁾. Entretanto, são amplamente conhecidas as limitações desta diretriz para o diagnóstico de injúria miocárdica associado aos procedimentos de revascularização em razão, sobretudo, da arbitrariedade dos valores de troponina definidos e da exclusão da CK-MB nos critérios diagnósticos ^(33, 44).

A relação entre o SXSore alto e a elevação dos biomarcadores cardíacos pode estar associada ao procedimento cirúrgico ou percutâneo *per se*. Pacientes com maior SXSore têm maior complexidade anatômica, geralmente, exigindo mais tempo para procedimentos de revascularização e manipulação cardíaca, seja durante uma angioplastia coronária ou anastomose de enxertos venosos ou arteriais e, por conseguinte, risco mais elevado de lesão miocárdica. Além disso, há forte associação entre a liberação de biomarcadores cardíacos após procedimentos e componentes do SXSore, como grande carga de placa aterosclerótica, presença de trombo, calcificação coronariana e excentricidade das lesões, detectadas por meio de angiografia coronária e ultrassonografia intravascular ^(31, 49). Em pacientes submetidos à cirurgia, aceita-se que a maior liberação de biomarcadores cardíacos, no tercil mais alto do SXSore, pode estar relacionada à cardioplegia, ao maior risco de proteção miocárdica incompleta com isquemia transitória, lesão de reperfusão e síndrome inflamatória sistêmica mais acentuada nesse grupo de indivíduos com maior complexidade angiográfica documentada ⁽⁵⁰⁾.

Finalmente, algumas considerações clínicas devem ser pontuadas na interpretação de nossos dados. O presente estudo é uma análise *post hoc*

do estudo MASS V, e os resultados devem ser considerados como geradores de hipóteses. Nossos resultados não podem ser generalizados para outros estudos utilizando outros tipos de TnI ou troponina T. Diferentes ensaios de TnI ou troponina T não são biologicamente equivalentes, visto que os fabricantes não usaram as mesmas populações para determinar a LSN do percentil 99. Por fim, a amostra estudada pode ser considerada pequena para fornecer resultados definitivos.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

A complexidade angiográfica avaliada pelo SYNTAX Score apresenta significativa associação com a liberação dos marcadores de necrose miocárdica após procedimentos de revascularização miocárdica. Além disso, a presença de SYNTAX Score alto demonstrou ser preditor independente para a elevação de CK-MB acima da mediana.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
3. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. I: Relation to angiographic extent of coronary disease and to remote myocardial infarction. *Br Heart J*. 1977; 39(7):733-9.
4. Califf RM, Phillips HR, 3rd, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(5):1055-63.
5. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
6. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66.
7. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE, Jr., Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89(5):2015-25.

8. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1970;83:78-92.
9. Humphries JO, Kuller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings: a twelve year study of 224 patients. *Circulation*. 1974;49(3):489-97.
10. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J*. 1990;119(6):1262-7.
11. Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J*. 1978;2(6134):388-91.
12. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285-99.
13. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78(2):486-502.
14. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-202.

15. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
16. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*. 1999;4(4):209-19.
17. Bundhun PK, Bhurtu A, Huang F. Worse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with a high SYNTAX score: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7140.
18. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1093-101.
19. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, Vaina S, Morel MA, van den Brand MJ, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1072-81.
20. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.

21. Group BDS, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med.* 2009;360(24):2503-15.
22. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, Kim MK, Kaneda H, Mitsutake Y, et al. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(4):395-403.
23. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(4):302-8.
24. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
25. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1219-30.
26. Kalkan K, Hamur H, Yildirim E, Ipek E, Ermis E, Ozturk M, et al. The comparison of angiographic scoring systems with the predictors of atherosclerosis. *Angiology.* 2017;3319717712118.
27. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2011;364(5):453-64.

28. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, et al. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2202-8.
29. Vieira de Melo RM, Hueb W, Nomura CH, Ribeiro da Silva EE, Villa AV, Oikawa FTC, et al. Biomarker release after percutaneous coronary intervention in patients without established myocardial infarction as assessed by cardiac magnetic resonance with late gadolinium enhancement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(1):87-93.
30. da Costa LM, Hueb W, Nomura CH, Hueb AC, Villa AV, Oikawa FT, et al. Significant elevation of biomarkers of myocardial necrosis after coronary artery bypass grafting without myocardial infarction established assessed by cardiac magnetic resonance. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6053.
31. van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, Testa L, Porto I, Neubauer S, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2009;135(1):60-5.
32. Tandjung K, Lam MK, Sen H, de Man FH, Louwerenburg JH, Stoel MG, et al. Value of the SYNTAX score for periprocedural myocardial infarction according to WHO and the third universal definition of myocardial infarction: insights from the TWENTE trial. *EuroIntervention.* 2016;12(4):431-40.
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.

34. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607-9.
35. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):1961-7.
36. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2011;305(6):585-91.
37. Farooq V, Serruys PW, Vranckx P, Bourantas CV, Girasis C, Holmes DR, et al. Incidence, correlates, and significance of abnormal cardiac enzyme rises in patients treated with surgical or percutaneous based revascularisation: a substudy from the Synergy between Percutaneous Coronary Interventions with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5287-92.
38. Bhatt HA, Sanghani DR, Lee D, Julliard KN, Fernaine GA. Predictors of Peak Troponin Level in Acute Coronary Syndromes: Prior Aspirin Use and SYNTAX Score. *Int J Angiol*. 2016;25(1):54-63.
39. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.
40. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.

41. Kini A, Marmur JD, Kini S, Dangas G, Cocke TP, Wallenstein S, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):663-71.
42. Lindsey JB, Kennedy KF, Stolker JM, Gilchrist IC, Mukherjee D, Marso SP, et al. Prognostic implications of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention: results from the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):474-80.
43. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004; 93(1):18-23.
44. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
45. Paparella D, Cappabianca G, Visicchio G, Galeone A, Marzovillo A, Gallo N, et al. Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1758-64.
46. Ramsay J, Shernan S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):300-6.

47. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, et al. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*. 2001;104(22):2689-93.
48. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(14):1468-75.
49. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions : intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation*. 2000;101(6):604-10.
50. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):115.