

Nível de NT-proBNP em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do Segmento ST

NT-proBNP Levels in Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Luiz Ricardo A. Castro^{1,2,3}, Maria Clara N. Alencar, Márcia M. Barbosa^{1,3,5}, Maria do Carmo P. Nunes^{1,2,5}, José Ronaldo Cardoso⁴, Antonio Luiz P. Ribeiro^{1,2}

Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular - Hospital das Clínicas¹ - UFMG; Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina - UFMG²; Hospital Socor³; Laboratel⁴; Ecocenter Socor⁵, Belo Horizonte, Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASEST) está associada a elevação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e aos marcadores de necrose miocárdica, embora se desconheça a correlação dessa síndrome ao escore de trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) e à função ventricular esquerda.

Objetivo: Avaliar a correlação entre os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e os marcadores de necrose miocárdica (creatinofosfoquinase fração músculo-cérebro CK-MB e troponina I), bem como entre o escore de risco TIMI e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

Métodos: Oitenta e sete pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST foram divididos em dois grupos: 37 (42,5%) com angina instável e 50 (57,5%) com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST).

Resultados: A fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 40% foi encontrada em 86,2% do total da amostra. Os níveis séricos de NT-proBNP foram maiores em pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, em comparação àqueles com angina instável ($p < 0,001$). O aumento dos níveis de NT-proBNP foi associado ao aumento de troponina I ($rs = 0,425$, $p < 0,001$), pico de CK-MB ($rs = 0,458$, $p < 0,001$) e FEVE ($rs = -0,345$, $p = 0,002$), não havendo correlação com o escore de risco TIMI ($rs = 0,082$, $p = 0,44$). Na análise multivariada, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a troponina I correlacionaram-se de forma independente aos níveis de NT-proBNP ($p = 0,017$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Conclusão: O aumento dos níveis de NT-proBNP em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST não está relacionado exclusivamente à redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas também pode ser provocado pela presença de isquemia miocárdica e necrose. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):454-461)

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, peptídeos natriuréticos, infarto do miocárdio, angina instável.

Abstract

Background: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome is associated with elevation of brain natriuretic peptide and markers of myocardial necrosis, although its relationship with the TIMI score and left ventricular function are largely unknown.

Objective: To evaluate the correlation between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and markers of myocardial necrosis [creatinine phosphokinase muscle-brain fraction (CK-MB) and troponin I], TIMI risk score and left ventricular ejection fraction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.

Methods: Eighty-seven patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome were divided into two groups: 37 (42.5%) with unstable angina and 50 (57.5%) with non-ST-segment elevation myocardial infarction.

Results: Left ventricular ejection fraction more than 40% was found in 86.2% of the total sample. Serum levels of NT-proBNP was higher in patients with non-ST elevation myocardial infarction than in those with unstable angina ($p < 0.001$). Increased levels of NT-proBNP were associated with increases in troponin I ($rs = 0.425$, $p < 0.001$), peak CK-MB ($rs = 0.458$, $p < 0.001$) and low left ventricular ejection fraction ($rs = -0.345$, $p = 0.002$); no correlation was found with the TIMI risk score ($rs = 0.082$, $p = 0.44$). Multivariate analysis revealed that left ventricular ejection fraction and troponin I levels were independently correlated with NT-proBNP levels ($p = 0.017$ and $p = 0.002$, respectively).

Conclusion: Increased levels of NT-proBNP in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are not related exclusively to low left ventricular ejection fraction, but can also be caused by the presence of myocardial ischemia and necrosis. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):454-461)

Keywords: Acute coronary syndrome; natriuretic peptides; myocardial infarction; angina, unstable.

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

Correspondência: Antônio Luiz Pinho Ribeiro •
Rua Campanha, 98/ 101, Carmo – 30310770 – Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: antonior@cardiol.br, antonior@uai.com.br

Artigo recebido em 09/03/11; revisado recebido em 12/05/11; aceito em 07/06/11.

Introdução

Determinar a concentração de peptídeos natriuréticos em circulação é importante para o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA)^{1,2}. Na SCA de pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCST), os peptídeos natriuréticos podem ser utilizados para detectar a disfunção ventricular esquerda e são poderosos preditores independentes de óbito, insuficiência cardíaca e posteriores infartos do miocárdio^{1,3}.

Há consistente associação, em diversos estudos, entre níveis plasmáticos aumentados de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP) ou do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) com o prognóstico precário em longo prazo em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASEST)⁴⁻⁸. Entretanto, esses estudos não excluíram os pacientes com disfunção ventricular esquerda, uma condição secundária da SCASEST que, por si só, apresenta relatos de aumento dos níveis de BNP e NT-proBNP. Por conseguinte, o real papel dos altos níveis de peptídeos natriuréticos como marcadores de isquemia e necrose no prognóstico da SCASEST permanece incerto.

Os objetivos do presente estudo são: avaliar os níveis plasmáticos de NT-proBNP em pacientes internados com SCASEST sem insuficiência cardíaca e correlacionar esses achados com outros marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e troponina I), escore de risco TIMI e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Métodos

Grupo de estudo

Este estudo observacional transversal foi conduzido no Hospital Socor, em Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brasil. Oitenta e sete pacientes com suspeita de SCASEST internados na unidade de terapia intensiva (UTI) foram consecutivamente selecionados e acompanhados até a alta. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos, diagnóstico estabelecido de SCASEST e admissão com menos de 72 horas após o início dos sintomas. Foram excluídos do estudo os pacientes que se recusaram ou não puderam participar, bem como aqueles que apresentaram uma destas condições: insuficiência renal (creatinina sérica superior a 2,5 mg/dL); valvopatia preexistente; cardiomiopatia hipertrófica; hipertensão arterial sistêmica grave (pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg); choque cardiogênico; arritmia ventricular refratária; infarto agudo do miocárdio recente (menos de quatro semanas antes da hospitalização); cirurgia de revascularização miocárdica recente (menos de quatro semanas); intervenção coronariana percutânea recente (menos de duas semanas); diagnóstico ou sinais e sintomas prévios de insuficiência cardíaca congestiva; doença não cardiovascular grave limitadora da expectativa de vida; prévio transplante de órgãos vitais (pulmões, fígado, coração e rins); paciente em listas de espera de transplante. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital Socor, em Belo Horizonte, Brasil.

Dados clínicos e eletrocardiográficos

Os dados clínicos e as informações sobre as condições ou as intervenções anteriores, assim como sobre os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e sobre as medicações em uso, foram coletados durante a permanência de cada paciente na UTI. Os eletrocardiogramas foram realizados para avaliar as alterações no segmento ST e na onda T.

O diagnóstico de angina instável foi confirmado com base na presença de, pelo menos, uma destas características: (i) dor torácica típica e prolongada em repouso (superior a 20 minutos); (ii) angina de início recente com gravidade de, pelo menos, classe III, de acordo com a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)⁹; e (iii) angina crescente. Todas essas características foram diagnosticadas previamente e tornaram-se mais frequentes, com maior duração e menor limiar. Qualquer um desses achados deve ser associado à ausência de marcadores aumentados de necrose miocárdica (CK-MB e troponina I), com ou sem alterações no segmento ST ou na onda T no eletrocardiograma¹⁰. O IAMSST foi definido como presença de dor torácica prolongada (superior a 20 minutos) associada a níveis aumentados de CK-MB ou troponina I, com ou sem alterações eletrocardiográficas (a presença de níveis aumentados apenas de troponina, sem um aumento da CK-MB, foi também considerada diagnóstico)¹⁰. Os achados eletrocardiográficos foram classificados como alterações na onda T, depressão do segmento ST ou elevação transitória do segmento em, pelo menos, duas derivações contíguas¹⁰.

As rotinas de tratamento e laboratoriais seguiram as orientações da *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA) para o tratamento de pacientes com angina instável e com IAMSST¹⁰.

Dados laboratoriais

As medições de CK-MB foram realizadas por meio do sistema Cobas Mira Plus® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), no segmento basal e em 8 e 16 horas após a admissão. Os resultados para CK-MB foram expressos em U/L (valor de referência < 10 U/L). Os níveis de troponina I foram medidos por meio do método de quimioluminescência no sistema Immulite® (DPC, Nova Jersey, EUA), em geral na admissão. O limite de referência recomendado pelo fabricante foi inferior a 1,0 ng/mL.

A concentração plasmática de NT-proBNP foi determinada por eletroquimioluminescência por meio de um analisador de imunoensaio E170 Elecsys® 2010/Modular Analytics (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). As amostras de sangue foram coletadas em um tubo sem anticoagulantes, em 72 horas após o início dos sintomas, com o paciente descansando em posição semirreclinada. As amostras foram centrifugadas a 3.000 rotações por minuto durante dez minutos, e o soro foi extraído. Os resultados para NT-proBNP foram expressos em pg/ml.

O escore de risco de trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) foi utilizado para estratificação de risco, conforme descrito anteriormente¹¹.

Dopplercardiograma

O ecodopplercardiograma foi realizado por meio do ecógrafo Phillips 5500 (Phillips Medical Systems, Washington, EUA). Dois pesquisadores, sem conhecimento acerca dos dados clínicos dos pacientes, realizaram e analisaram todos os testes. Ambos avaliaram os exames e resolveram as discordâncias mediante consenso. O método área-comprimento foi utilizado para determinar a fração de ejeção¹².

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para encontrar uma correlação (r) de, pelo menos, 0,3 entre os níveis de NT-proBNP e os marcadores de necrose (CK-MB e troponina I), considerando um nível de significância de 0,05 e uma potência de 0,80 em um teste bicaudal.

As variáveis qualitativas foram descritas em termos de frequência; as variáveis quantitativas foram apresentadas como medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil, IQR). Testou-se a distribuição das variáveis contínuas para verificar a normalidade; e as transformações matemáticas foram realizadas quando necessário. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste t de Student (variáveis com distribuição normal) ou testes não paramétricos. A correlação entre NT-proBNP, troponina I, CK-MB, escore de risco TIMI e FEVE foi analisada por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman. A significância estatística foi estabelecida em 0,05.

Uma análise multivariada foi realizada para avaliar se a relação entre os marcadores de necrose miocárdica e os níveis de NT-proBNP era independente da fração de ejeção. O coeficiente de correlação parcial encontrado entre os níveis de marcadores de necrose e NT-proBNP foi avaliado por meio do método de Pearson, ajustado para a fração de ejeção. A análise de regressão linear múltipla também foi realizada para testar a normalidade residual em que o logaritmo natural (\ln) de NT-proBNP foi a variável dependente, ao passo que a FEVE e os níveis de marcadores de necrose foram as variáveis independentes.

Resultados

Dados clínicos

As características clínicas estão apresentadas na Tabela 1. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico: (i) angina instável (troponina I < 1,0 ng/ml), grupo com 37 pacientes (42,5%), e (ii) IAMSSST (troponina I \geq 1,0 ng/ml), grupo com 50 pacientes (57,5%). A idade média dos 87 pacientes foi de 61,1 (\pm 11,4) anos, semelhante nos dois grupos, havendo uma predominância de pacientes do sexo masculino (64,4%). A maioria dos pacientes utilizava aspirina (97,7%) e clopidogrel (95,4%). Um grande número de pacientes com IAMSSST foi tratado com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ($n = 36$, 72,0%), enquanto apenas três (8,1%) do grupo com angina instável ($p < 0,001$) receberam essa medicação. Cinquenta e

dois pacientes (60,5%), principalmente do grupo com IAMSSST ($n = 40$, 76,9%), foram submetidos à angiografia coronariana durante a permanência na UTI.

Foram raros os eventos que afetaram os pacientes com IAMSSST durante a internação: um óbito devido a choque cardiogênico; dois pacientes com angina refratária; um paciente com edema pulmonar agudo; um paciente com taquicardia supraventricular; apenas um paciente do grupo com angina instável apresentou fibrilação atrial aguda.

Dados eletrocardiográficos

Mais da metade dos pacientes ($n = 49$, 58,3%) não apresentou alterações eletrocardiográficas no segmento ST e na onda T, o que poderia estar associado à isquemia. As alterações eletrocardiográficas foram encontradas em 35 pacientes (41,7%); as alterações no segmento ST (depressão ou elevação transitória), em 18 (21,4%); e as alterações nas ondas T, em 17 (21,3%) (Tabela 2).

Dados laboratoriais

Os resultados laboratoriais foram semelhantes nos dois grupos. A creatinina mediana foi de 0,9 mg/dL (IQR = 0,3), sendo o maior valor 2,0 mg/dL (Tabela 3).

Os níveis medianos (IQR) de NT-proBNP foram significativamente maiores nos pacientes com IAMSSST (796,7 pg/ml, 1.860,8), comparados aos pacientes com angina instável (262,4 pg/ml, 512,0) ($p < 0,001$). O escore de risco TIMI variou de zero a cinco pontos, com uma mediana de 3,0 (IQR = 2,0). Os valores de mediana e IQR foram semelhantes nos dois grupos: 3,0 (1,0) no grupo com angina instável e 2,0 (2,3) entre os pacientes com IAMSSST ($p = 0,89$).

Fração de ejeção

A FEVE média nos 87 pacientes foi de 60,0% (\pm 11,0), 63,5% (\pm 10,9) no grupo com angina instável e 59,2% (\pm 12,4%) no grupo com IAMSSST ($p = 0,10$) (Tabela 3). Uma FEVE superior a 40% foi encontrada em 86,2% dos pacientes, com um número semelhante de pacientes nos dois grupos ($p = 0,39$).

Correlações do NT-proBNP

Não houve evidência de correlação entre os níveis plasmáticos de NT-proBNP com os escores de risco TIMI ($r = 0,082$, $p = 0,44$). No entanto, uma correlação altamente significativa foi observada entre o NT-proBNP, o pico de CK-MB ($r = 0,458$, $p < 0,001$) (Figura 1) e os níveis de troponina I ($r = 0,425$, $p < 0,001$). Também houve correlação entre os níveis de NT-proBNP e a FEVE ($r = -0,345$, $p = 0,002$) (Figura 2).

A correlação entre os níveis de NT-proBNP, pico de CK-MB ($r = 0,387$, $p < 0,001$) e os níveis de troponina I ($r = 0,389$, $p < 0,001$) persistiu mesmo após o ajuste para a FEVE. Na análise de regressão linear múltipla, tanto os níveis de troponina I ($p = 0,002$) quanto os de FEVE ($p = 0,017$) apresentaram correlação com os níveis de NT-proBNP ($r^2 = 0,24$, $p < 0,001$).

Tabela 1 - Características dos 87 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST de acordo com o diagnóstico

Características	Angina instável (n = 37)	IAMSSST (n = 50)	p
Características gerais			
Idade média (desvio padrão)	62,7 (11,8)	60,0 (11,1)	0,28
Sexo masculino, n (%)	20 (54,1)	36 (72,0)	0,08
Vindos da emergência do hospital, n (%)	34 (94,4)	44 (89,8)	0,57
Fatores de risco, n (%)			
Tabagismo	10 (27,8)	14 (28,0)	0,98
Diabete melito	12 (32,4)	7 (14,0)	0,04
Hipertensão	32 (86,5)	30 (60,0)	0,007
Dislipidemia	26 (70,3)	30 (62,5)	0,45
Histórico familiar de DAC	9 (25,0)	12 (24,5)	0,95
Histórico clínico, n (%)			
Angina estável	7 (18,9)	11 (22,0)	0,72
IM anterior	11 (30,6)	8 (16,0)	0,10
CRM anterior	8 (21,6)	5 (10,0)	0,13
ICP anterior	14 (37,8)	6 (12,0)	0,005
Doença arterial periférica	8 (21,6)	11 (22,0)	0,96
Medicação na admissão, n (%)			
AAS	20 (54,1)	9 (18,0)	<0,001
Nitratos	8 (21,6)	1 (2,0)	0,003
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	18 (48,6)	10 (20,0)	0,005
Betabloqueador	18 (48,6)	12 (12,0)	0,017
Estatinas	17 (45,9)	11 (22,0)	0,018
Tempo de permanência no hospital e na UTI, mediana (IIQ)			
Tempo de internação hospitalar (dias)	5,0 (2,0)	6,0 (3,0)	0,009
Tempo de internação em UTI (dias)	2,0 (1,0)	3,0 (0,5)	<0,001

IAMSSST - infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; DAC - doença arterial coronariana; IM - infarto do miocárdio; CRM - cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP - intervenção coronariana percutânea; IIQ - intervalo interquartil; UTI - Unidade de terapia intensiva; AAS - Ácido acetilsalicílico.

Discussão

O principal achado deste estudo foi a correlação positiva entre os níveis de NT-proBNP e os marcadores de necrose miocárdica em pacientes com IAMSSST, de forma independente da FEVE. Nossos achados revelaram uma correlação negativa entre os níveis de NT-proBNP e FEVE ($r_s = -0,345$, $p = 0,002$), sugerindo que a correlação entre o NT-proBNP e os marcadores de necrose miocárdica não foi causada por disfunção ventricular esquerda. De fato, 86,2% dos nossos pacientes apresentavam FEVE superior a 40%, e, depois de uma análise de regressão linear múltipla ($r^2 = 0,24$, $p < 0,001$), tanto a troponina I ($p = 0,002$) quanto a fração de ejeção ($p = 0,017$) apresentaram-se associadas significativamente e de maneira independente aos níveis de NT-proBNP. Bazzino e cols.¹³ já haviam descrito a existência de uma correlação entre o NT-proBNP e a troponina T ($r = 0,23$, $p = 0,01$), assim como uma fraca correlação com CK-MB

($r = 0,07$, $p < 0,001$). Entretanto, esses autores não avaliaram a FEVE, uma condição que, por si só, provoca aumento nos níveis de peptídeos natriuréticos. Mais recentemente, Palazzuoli e cols.¹⁴ revelaram um progressivo aumento do BNP na angina estável, angina instável e IAMSSST, com preservação da função sistólica.

Estudos anteriores demonstraram que níveis elevados de BNP e NT-proBNP em pacientes com SCASEST estavam associados a maiores taxas de mortalidade em períodos de seguimento em longo prazo após alta hospitalar e a maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca^{4,13,15-18}. Omland e cols.¹⁹ conduziram um estudo com pacientes com SCA (IMCST, IAMSSST e angina instável) e constataram que o NT-proBNP é um poderoso indicador de mortalidade em longo prazo. Os autores utilizaram a ecocardiografia para avaliar a FEVE em todos os pacientes; no entanto, a associação entre a FEVE e os níveis de NT-proBNP não foi investigada em

pacientes com SCASEST. Esses autores¹⁹ objetivavam investigar a associação entre os níveis de NT-proBNP e a ocorrência de eventos cardiovasculares posteriores na vida, enquanto a investigação do presente estudo se limitava à permanência do paciente no hospital. Além disso, nosso estudo excluiu pacientes com histórico de insuficiência cardíaca para evitar que essa variável interferisse nos níveis de NT-proBNP no soro. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar, simultaneamente, a correlação dos níveis de NT-proBNP com

os marcadores de necrose miocárdica, o escore de risco TIMI e a FEVE em pacientes internados com SCASEST.

Em nosso estudo, a seleção dos pacientes baseou-se em critérios de diagnóstico objetivos para a angina instável e para o IAMSSST; dessa forma, os pacientes com dor torácica não isquêmica foram excluídos^{10,20}. O estudo teve como foco os pacientes com isquemia ou dano miocárdico agudo que apresentaram marcadores de necrose acima dos valores de referência, a despeito da presença de alterações eletrocardiográficas. No entanto, o uso desses rígidos critérios de inclusão não foi regra do estudo anterior^{4,5,21,22}. No presente estudo, 41,7% dos pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas isquêmicas indicativas de doença coronariana instável²³. Essa incidência é inferior à encontrada em outros estudos, uma vez que, de maneira diferente de muitos outros autores, as alterações eletrocardiográficas não foram critérios de inclusão no presente estudo, de acordo com as diretrizes internacionais^{4,10,22,23}.

Para todos os nossos pacientes, o tempo decorrido entre o início dos sintomas isquêmicos e a avaliação de NT-proBNP foi menor do que 72 horas, no entanto, o intervalo exato não foi avaliado. Essa lacuna de um tempo preciso também está presente em muitos outros estudos, o que pode representar

Tabela 2 - Dados eletrocardiográficos na admissão de 87 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Alterações no ECG, n (%)	AI (n = 37)	IAMSSST (n = 50)
Ausência de alterações isquêmicas	25 (67,6)	24 (48,0)
Supradesnivelamento do segmento ST	2 (5,4)	8 (16,0)
Depressão do segmento ST	1 (2,7)	7 (14,0)
Alterações nas ondas T	9 (24,3)	8 (16,0)
Bloqueio completo de ramo esquerdo	0 (0,0)	3 (6,0)

p = 0,08 por teste de 2 x K; IAMSSST - Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; AI - Angina instável.

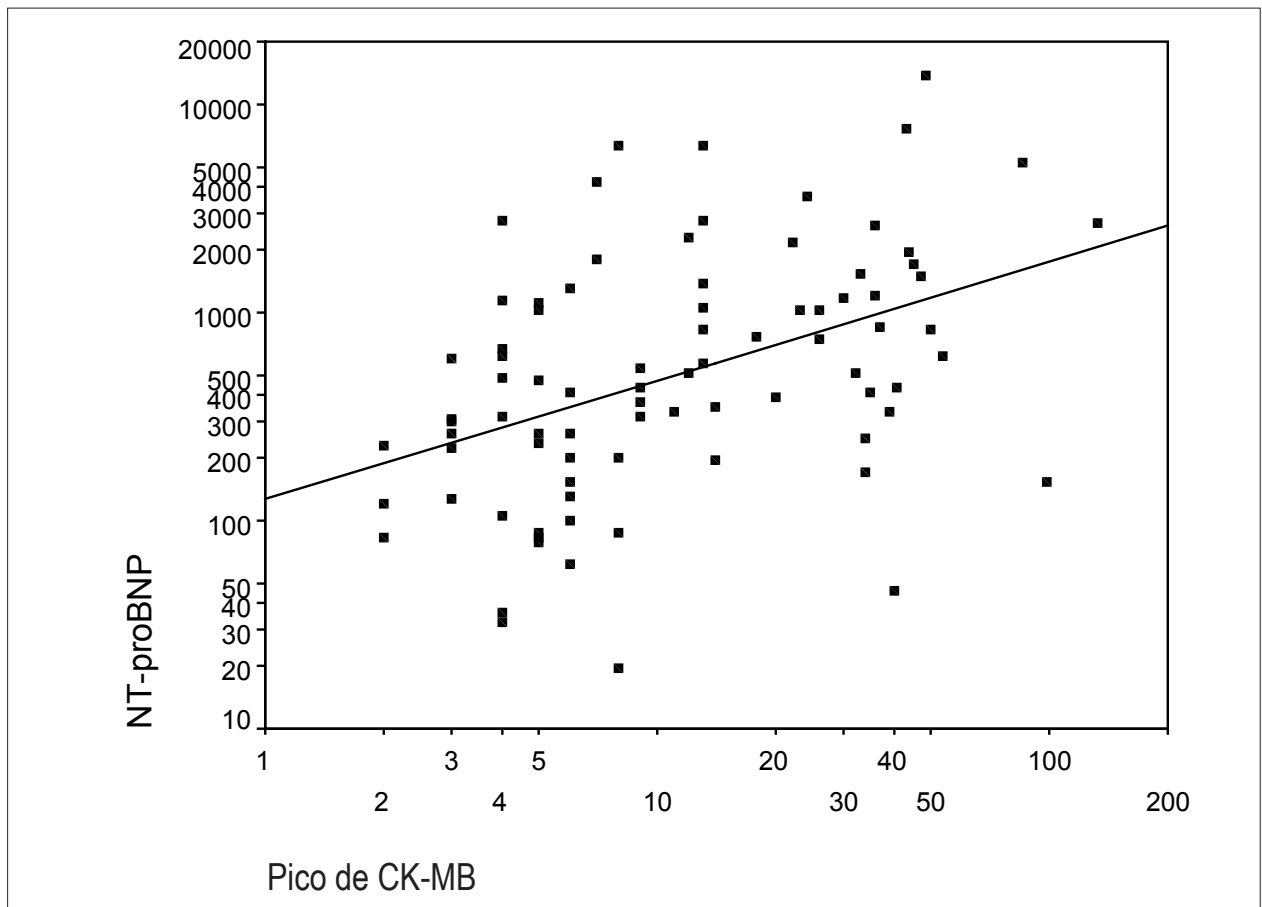


Fig. 1 - Correlação entre o logaritmo de NT-proBNP e o pico máximo de CK-MB em 87 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST ($r_s = 0,458$, $p < 0,001$).

Tabela 3 - Testes durante a internação de 87 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

	AI (n=37)	IAMSSST (n=50)	p
Hemoglobina, g/dL	13,5 (1,6)	13,3 (1,4)	0,81
Creatinina, mg/dL*	0,90 (0,27)	1,00 (0,25)	0,02
Colesterol, mg/dL	183,3 (42,1)	203,4 (44,6)	0,06
Colesterol HDL, mg/dL	40,1 (11,7)	36,8 (11,9)	0,26
Colesterol LDL, mg/dL	107,5 (34,9)	131,5 (37,1)	0,01
Triglicerídeos, mg/dL*	152,5 (90,0)	132,0 (108,0)	0,77
Pico de CK-MB, U/L*	5,0 (2,0)	24,0 (27,5)	<0,001
NT-proBNP, pg/mL*	262,4 (512,0)	796,7(1860,8)	<0,001
Fração de ejeção, %	63,5% (10,9)	59,2%(12,4)	0,10
*Escore de risco TIMI	3,0 (1,0)	2,0 (2,3)	0,89

Os dados correspondem à média (desvio padrão), exceto os *expressos por mediana (intervalo interquartilico); AI - Angina instável; IAMSSST - Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST

uma limitação adicional para a comparação dos resultados, considerando dependentes do tempo as mudanças que ocorrem nos níveis de peptídeo natriurético em pacientes com SCAEST^{4,7,13,17,18}.

Sabe-se que a disfunção renal e o envelhecimento aumentam os níveis de NT-proBNP no plasma²⁴. A idade média de nossos pacientes foi de 61,15 (11,38) anos, o que é semelhante aos valores relatados em outros estudos^{21,22}. Tanto o NT-proBNP quanto o BNP são influenciados pela função renal, e os níveis de NT-proBNP aumentam significativamente quando os níveis de creatinina sérica excedem 2,0 mg/dL^{14,25,26}. No entanto, no presente estudo, nenhum paciente apresentou níveis de creatinina acima de 2,0 mg/dL, sugerindo que os níveis elevados de NT-proBNP em nossos pacientes não estavam associados à disfunção renal.

A estratificação de risco é essencial no manejo da SCA, e o escore de risco TIMI é uma ferramenta valiosa na SCAEST¹¹. Em nosso estudo, o escore de risco TIMI não se correlacionou com os níveis de NT-proBNP no plasma ($r_s=0,082$, $p=0,448$). Bazzino e cols.¹³ constataram que o NT-proBNP apresentava um valor prognóstico mais significativo em comparação ao escore de risco TIMI e à classificação da American College

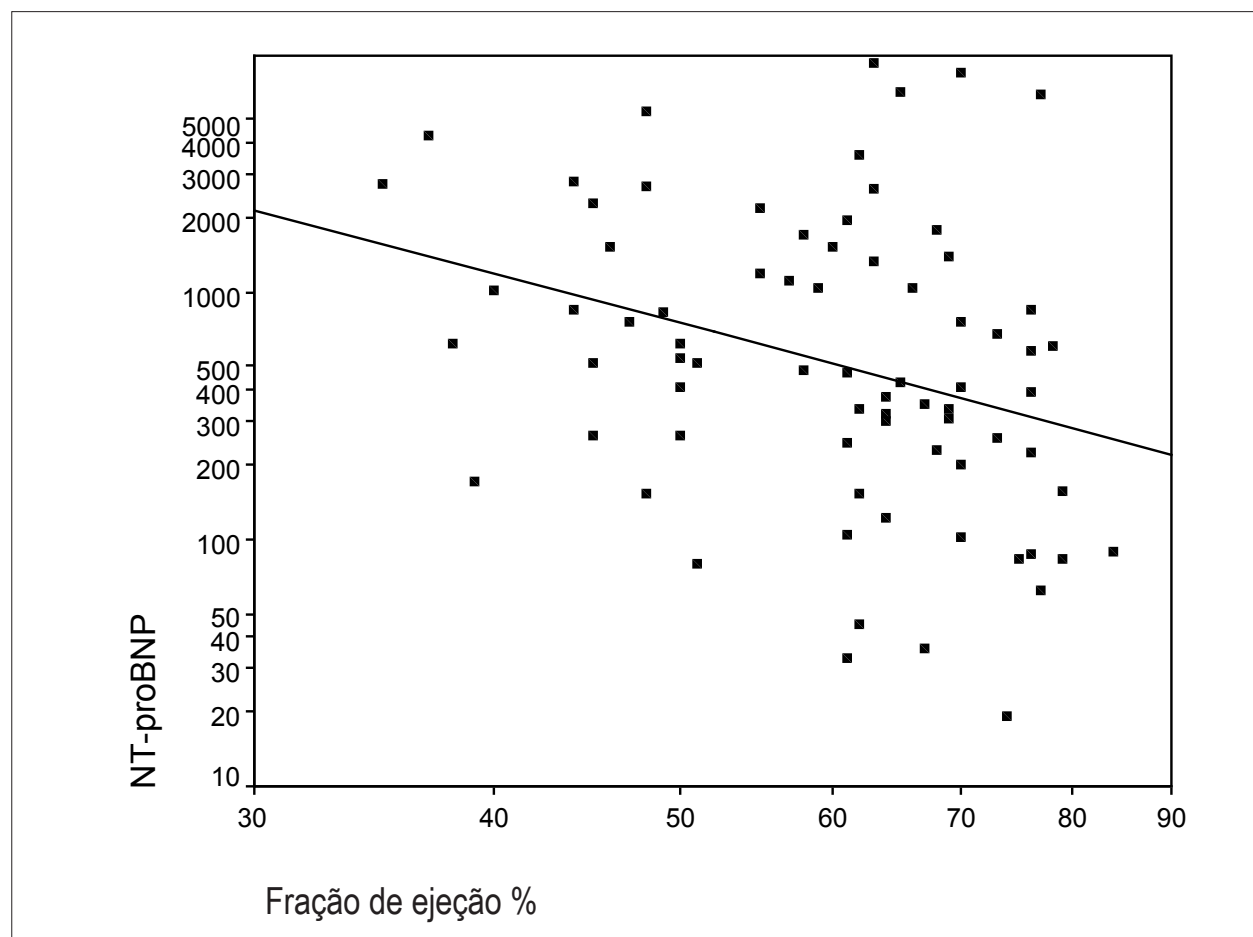


Fig. 2 - Correlação entre o logaritmo de NT-proBNP e a fração de ejeção em 87 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST ($r_s= -0.345$, $p = 0,002$).

of Cardiology e da American Heart Association na predição do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SCASEST. No entanto, não relataram qualquer associação entre o NT-proBNP e o escore de risco TIMI, evidenciando que o presente estudo é o primeiro a notar a ausência dessa correlação. Na verdade, nossos achados sugerem que o NT-proBNP e o escore de risco TIMI refletem aspectos distintos da SCASEST. O escore de risco TIMI é classicamente utilizado na SCA como um marcador de risco para eventos combinados de revascularização, infarto do miocárdio e óbito em 30 dias, enquanto o NT-proBNP pode estar relacionado à isquemia apenas durante o período de internação hospitalar.

A demonstração de um aumento significativo nos níveis de NT-proBNP no plasma, a despeito da disfunção ventricular esquerda em pacientes com SCASEST, possui importantes consequências fisiopatológicas e clínicas. Em modelos experimentais com ratos, demonstrou-se que a indução de hipóxia miocárdica estimulava a produção de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e atrial, assim como a rápida indução do BNP ventricular^{27,28}. Os estudos em pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas mostrou que o aumento em curta duração de peptídeos natriuréticos se correlacionava com o tamanho da área isquêmica^{29,30}. Ademais, uma associação positiva também foi observada entre a expressão genética de BNP em biópsias ventriculares e os níveis de BNP no plasma em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica³¹. Portanto, tanto a isquemia miocárdica reversível quanto a necrose miocárdica podem provocar aumentos nos níveis de peptídeos natriuréticos do tipo B. Mais recentemente, sugeriu-se que o nível elevado de BNP pode identificar isquemia induzível, conforme detectado por testes padrão de estresse não invasivos, aplicados em pacientes com doença arterial coronariana documentada ou suspeita³². O presente estudo acrescenta informações aos achados dessas pesquisas, evidenciando que, em pacientes com SCASEST, o aumento dos níveis de NT-proBNP se relaciona, pelo menos parcialmente, ao grau de dano miocárdico isquêmico, o que pode ter importância prognóstica³³.

Algumas limitações do presente estudo devem ser salientadas. A amostra estudada é relativamente pequena, e nossos resultados devem ser confirmados em estudos maiores. Além disso, as amostras de sangue foram coletadas,

e o ecocardiograma foi realizado em qualquer ocasião entre a admissão e 72 horas após o início dos sintomas. Uma vez que tanto os índices de função ventricular quanto os níveis de NT-proBNP oscilam dinamicamente durante a SCA, essa janela de tempo relativamente imprecisa poderia ser uma causa da variabilidade dos resultados. No entanto, essa mesma janela de tempo foi utilizada em outros estudos^{4,17}.

Do ponto de vista clínico, nossos achados sugerem que a concentração de peptídeos natriuréticos em pacientes com SCASEST pode proporcionar informações mais relevantes, em comparação a outros marcadores biológicos (troponina I e CK-MB), em razão do potencial de definir, de melhor forma, a quantidade de miocárdio lesado. Novos métodos imagiológicos podem definir, com mais precisão, a área e a localização da isquemia ou da necrose miocárdica na fase aguda da SCASEST. Devem ser realizados estudos com esses métodos para que o tamanho da área isquêmica ou necrótica possa ser analisada em correlação com os níveis de BNP e NT-proBNP.

Conclusão

Em pacientes com SCASEST, o NT-proBNP correlacionou-se não somente com a FEVE, mas também com os níveis de CK-MB e de troponina I. Os níveis elevados de NT-proBNP em pacientes com SCASEST não estão relacionados exclusivamente a uma baixa FEVE, mas também podem ser causados pela presença de isquemia miocárdica e necrose.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Luiz Ricardo Castro pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. 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(17):1486-93.
2. Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2004;346(2):119-28.
3. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(22):2786-92.
4. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-21.
5. 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(3):437-45.
6. 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(4):463-5.
7. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108(3):275-81.

8. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):327-33.
9. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(3):522-3.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
12. Wahr DW, Wang YS, Schiller NB. Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(3):863-8.
13. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25(10):859-66.
14. Palazzuoli A, Deckers J, Calabro A, Campagna MS, Nuti R, Pastorelli M, et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function. *Am J Cardiol.* 2006;98(10):1322-8.
15. 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(4):463-5.
16. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108(3):275-81.
17. 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(11):1909-16.
18. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1264-72.
19. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(23):2913-8.
20. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-38.
21. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23(15):1190-201.
22. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes: variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002 Aug;23(15):1177-89.
23. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28(13):1598-660.
24. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):261-8.
25. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta.* 2005;361(1-2):167-75.
26. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):610-20.
27. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol.* 1994;266(4 Pt 2):H1572-80.
28. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92(6):1558-64.
29. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond).* 1995;88(5):551-6.
30. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 2000;23(10):776-80.
31. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003;17(9):1105-7.
32. Nadir MA, Witham MD, Szejewski BR, Struthers AD. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2011;107(5):662-7.
33. Ribeiro AL. Natriuretic peptides in elderly people with acute myocardial infarction. *BMJ.* 2009;338:b787.