

## Syntax Escore e Eventos Cardíacos Adversos Maiores em Pacientes com Suspeita de Doença Arterial Coronariana: Resultados de um Estudo de Coorte em Hospital Universitário no Sul do Brasil

*Syntax Score and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Suspected Coronary Artery Disease: Results from a Cohort Study in a University-Affiliated Hospital in Southern Brazil*

Felipe C. Fuchs, Jorge P. Ribeiro (in memoriam), Flávio D. Fuchs, Marco V. Wainstein, Luis C. Bergoli, Rodrigo V. Wainstein, Vanessa Zen, Alessandra C. Kerkhoff, Leila B. Moreira, Sandra C. Fuchs

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A importância da anatomia coronariana na predição de eventos cardiovasculares é bem conhecida. O uso de escores anatómicos tradicionais na cineangiografiografia de rotina, entretanto, não foi incorporado à prática clínica. O SYNTAX escore (SXescore) é um sistema de escore que estima a extensão anatômica da doença arterial coronariana (DAC). Sua capacidade para prever desfechos com base na cineangiografiografia diagnóstica de base ainda não foi testada.

**Objetivo:** Avaliar o desempenho do SXescore para prever eventos cardíacos adversos maiores (MACE) em pacientes encaminhados para cineangiografiografia diagnóstica.

**Métodos:** Coorte prospectiva de 895 pacientes com suspeita de DAC encaminhados para cineangiografiografia diagnóstica eletiva de 2008 a 2011, em hospital universitário no Brasil. Os pacientes tiveram seus SXescores calculados e foram estratificados em três categorias: 'sem DAC significativa' (n = 495); SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> < 23 (n = 346); e SXescore<sub>ALTO</sub> ≥ 23 (n = 54). O desfecho primário foi composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia. Os desfechos secundários foram MACE e morte por todas as causas.

**Resultados:** Em média, os pacientes foram acompanhados por 1,8 ± 1,4 anos. Desfecho primário ocorreu em 2,2%, 15,3% e 20,4% nos grupos 'sem DAC significativa', SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> e SXescore<sub>ALTO</sub>, respectivamente (p < 0,001). Morte por todas as causas foi significativamente mais frequente no grupo de SXescore<sub>ALTO</sub> comparado ao grupo 'sem DAC significativa', 16,7% e 3,8% (p < 0,001), respectivamente. Após ajuste para fatores de confusão, todos os desfechos permaneceram associados com o SXescore.

**Conclusão:** O SXescore prediz independentemente MACE em pacientes submetidos a cineangiografiografia diagnóstica. Seu uso rotineiro nesse contexto poderia identificar pacientes de pior prognóstico. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):207-215)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana / epidemiologia; Probabilidade; Cineangiografiografia; Syntax Escore; Estudos de Coortes.

### Abstract

**Background:** The importance of coronary anatomy in predicting cardiovascular events is well known. The use of traditional anatomical scores in routine angiography, however, has not been incorporated to clinical practice. SYNTAX score (SXscore) is a scoring system that estimates the anatomical extent of coronary artery disease (CAD). Its ability to predict outcomes based on a baseline diagnostic angiography has not been tested to date.

**Objective:** To evaluate the performance of the SXscore in predicting major adverse cardiac events (MACE) in patients referred for diagnostic angiography.

**Methods:** Prospective cohort of 895 patients with suspected CAD referred for elective diagnostic coronary angiography from 2008 to 2011, at a university-affiliated hospital in Brazil. They had their SXscores calculated and were stratified in three categories: no significant CAD (n = 495), SXscore<sub>LOW-INTERMEDIATE</sub> < 23 (n = 346), and SXscore<sub>HIGH</sub> ≥ 23 (n = 54). Primary outcome was a composite of cardiac death, myocardial infarction, and late revascularization. Secondary endpoints were the components of MACE and death from any cause.

**Results:** On average, patients were followed up for 1.8 ± 1.4 years. The primary outcome occurred in 2.2%, 15.3%, and 20.4% in groups with no significant CAD, SXscore<sub>LOW-INTERMEDIATE</sub> and SXscore<sub>HIGH</sub>, respectively (p < 0.001). All-cause death was significantly higher in the SXscore<sub>HIGH</sub> compared with the 'no significant CAD' group, 16.7% and 3.8% (p < 0.001), respectively. After adjustment for confounding factors, all outcomes remained associated with the SXscore.

**Conclusions:** SXscore independently predicts MACE in patients submitted to diagnostic coronary angiography. Its routine use in this setting could identify patients with worse prognosis. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):207-215)

**Keywords:** Coronary Artery Disease / epidemiology; Probability; Cineangiography; Syntax Score; Cohort Studies.

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

Correspondência: Felipe Costa Fuchs •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: fcfuchs@terra.com.br

Artigo recebido em 05/07/15; revisado em 21/03/16; aceito em 01/04/16.

DOI: 10.5935/abc.20160111

## Introdução

A importância da anatomia coronariana na predição de eventos cardiovasculares é conhecida há décadas, quando da publicação de estudos como o Registro CASS (*Coronary Artery Study*).<sup>1</sup> Esse grande estudo de coorte mostrou a capacidade de escores anatômicos para doença arterial coronariana (DAC) para prever eventos, mas seu uso rotineiro não foi incorporado à prática clínica.<sup>2</sup> Atualmente, indica-se avaliação funcional e não invasiva de isquemia, como ecocardiografia de estresse, cintilografia miocárdica e ressonância magnética, para avaliar pacientes com DAC conhecida ou com suspeita dessa doença.<sup>3</sup> No entanto, um significativo número de pacientes acaba sendo submetido a cineangiocoronariografia para confirmação diagnóstica.<sup>3</sup> Conseqüentemente, a reavaliação do desempenho de escores anatômicos para predição de desfechos, em um contexto de novas terapias clínicas e intervencionistas, pode ter seu valor. Atualmente, o SYNTAX (*Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery*) Score (SXscore), um método mais elaborado para quantificar lesões anatômicas, é uma ferramenta disponível *online* que estima a extensão anatômica da DAC.<sup>4</sup>

O SXscore é um abrangente sistema de escore angiográfico baseado na anatomia coronariana e nas características da lesão.<sup>4</sup> Foi inicialmente desenvolvido para determinar a extensão da DAC e a complexidade da lesão, que refletem as dificuldades na realização da revascularização miocárdica, em particular da intervenção coronariana percutânea (ICP). No ensaio SYNTAX, valores altos de SXscore (acima de 33) identificaram pacientes nos quais a cirurgia de revascularização miocárdica resultou em melhores desfechos do que o de pacientes submetidos a revascularização percutânea.<sup>5</sup> O seguimento de cinco anos desse ensaio identificou a cirurgia de revascularização miocárdica como sendo mais adequada para pacientes com escores acima de 22.<sup>6</sup>

O SXscore foi desenvolvido como uma ferramenta do processo de tomada de decisão, tendo sua utilização sido estendida mais tarde como escore de predição de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) em pacientes submetidos a ICP.<sup>7-14</sup> Tais estudos incluíram procedimentos de revascularização eletivos e de urgência. Entretanto, a maioria das cineangiocoronariografias é realizada com propósito diagnóstico.<sup>15</sup> O desempenho prognóstico do SXscore nesse contexto ainda não foi relatado, constituindo o objetivo desta investigação.

## Objetivo

Avaliar o desempenho do SXscore para predição de MACE em pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia diagnóstica.

## Métodos

### Desenho e população do estudo

Este estudo de coorte arrolou pacientes com suspeita de DAC encaminhados para cineangiocoronariografia diagnóstica

eletiva de 2008 a 2011, em um hospital universitário terciário de referência (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), no sul do Brasil. Os pacientes foram encaminhados por cardiologistas do sistema público de saúde e da prática privada, tendo sido submetidos a cateterização cardíaca devido a suspeita de DAC com ou sem exame não invasivo prévio para isquemia. Pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia devido a suspeita de DAC e doença cardíaca valvular associada também foram incluídos. Homens e mulheres com idade mínima de 40 anos eram elegíveis para este estudo, excluindo aqueles com revascularização coronariana prévia (cirúrgica ou percutânea), insuficiência cardíaca classes III ou IV, doença renal crônica (diagnóstico médico prévio ou creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL), história de câncer, ou enfermidade psiquiátrica grave. Os pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda não foram incluídos.

### Arrolamento e procedimentos do estudo

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do hospital, tendo-se obtido termo de consentimento livre e informado. Entrevistas com informação demográfica, características de estilo de vida e história médica foram realizadas usando-se um questionário padronizado. Após as cineangiocoronariografias, coube aos médicos assistentes avaliar a necessidade de revascularização e todo o tratamento médico. O seguimento foi realizado de 2008 a 2012.

### SYNTAX score e análise angiográfica

Os SXscores foram calculados prospectivamente com todas as lesões coronarianas que produzissem uma estenose de diâmetro  $\geq 50\%$  nos vasos  $\geq 1,5$  mm, usando o algoritmo disponível no *website* do SYNTAX score.<sup>16</sup> Subseqüentemente, foram categorizados como se segue: SXscore<sub>ALTO</sub> ( $\geq 23$ ); SXscore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> ( $< 23$ ); e 'sem DAC significativa' (categoria de referência). Dois cardiologistas intervencionistas (FCF, LCCB) realizaram independentemente a análise angiográfica visual para avaliação do escore. Foram treinados para calcular o SXscore usando o tutorial do *website*. Em seguida, eles atribuíram escore a outros 80 casos, que foram exaustivamente discutidos com cardiologistas intervencionistas seniores. Avaliou-se a concordância inter- e intraobservador para determinação do SXscore em outro grupo de 90 cineangiocoronariografias.

### Desfechos do estudo

O desfecho primário foi MACE, definido como o tempo até o primeiro evento (morte cardíaca, infarto do miocárdio (IM) ou revascularização tardia). Infarto do miocárdio e revascularização seguidos de morte na mesma hospitalização foram adjudicados como morte cardíaca, assim como morte súbita. O IM foi diagnosticado por aumento de biomarcadores, na presença de sintomas e anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de isquemia.<sup>17</sup> Alguns pacientes foram tratados para IM agudo em outros hospitais, sendo o diagnóstico definido com base no diagnóstico de alta. A revascularização tardia foi ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica.

Revascularizações percutâneas e cirúrgicas, tendo por base achados de cineangiogramas diagnósticos, realizadas até três meses após a cineangiogramografia, foram definidas como procedimentos-índice e não considerados desfechos. As intervenções realizadas durante o seguimento, não diretamente relacionadas à cineangiogramografia diagnóstica, foram definidas como revascularizações tardias e incluídas no desfecho primário. Os desfechos secundários foram morte cardíaca, morte cardiovascular (IM fatal ou acidente vascular encefálico), IM, revascularização coronariana e mortalidade global.

Todas as mortes foram confirmadas por necropsia verbal,<sup>18</sup> declaração de óbito (fornecida pelo Ministério da Saúde, que detém todos os registros de óbito dos estados) ou registro hospitalar. O IM foi estabelecido por hospitalização, com diagnóstico informado por médico. Um Comitê de Eventos Clínicos independente adjudicou todos os desfechos. A coleta de dados referentes aos desfechos foi submetida a controle de qualidade para verificar confiabilidade, tendo outro investigador checado 5% das necropsias verbais.

### Cálculo do tamanho amostral e análise estatística

Os questionários foram codificados e passados para um banco de dados usando o programa EpiInfo 2004 (versão 3.3.2, Centro para Controle e Prevenção de Doença, Atlanta, EUA), com controle de qualidade da entrada de dados para verificar amplitude e consistência. Um tamanho amostral de 588 participantes seria necessário para identificar uma razão de risco (*hazard ratio* - HR) de pelo menos 2,4, com poder de 80% e nível de significância de 5% (bicaudal), considerando que 5% de não expostos e 12% de expostos ao mais alto escore, uma taxa de 1:1,5, respectivamente, apresentariam um desfecho primário. Considerando a ausência de relato prévio sobre o desempenho do SXescore para prever eventos nesse contexto, aumentou-se o tamanho amostral para 906 participantes para incluir um número suficiente de pacientes com escores altos (> 23) para fornecer poder estatístico adequado. Epi Info 2004, Statcalc module, foi usado para calcular o tamanho amostral.

A confiabilidade inter- e intraobservador foi avaliada através de checagem cruzada de 90 angiogramas analisados por dois cardiologistas intervencionistas e revisados por um terceiro. O coeficiente kappa foi usado para avaliar concordância, com interpretação segundo Fleiss et al.<sup>19</sup> Concordância substancial foi definida como coeficiente kappa de 0,7, considerando-se a proporção de pacientes com SXescore > 23, sendo 30% segundo o observador 1 e 20% segundo o observador 2, com acurácia de 0,2. Os coeficientes de correlação intraclassa também foram calculados.

As recomendações STARD<sup>20</sup> foram usadas para planejar e relatar este estudo. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão (DP), porcentagens e HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. Usou-se curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para calcular a estatística C e a área sob a curva. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para MACE foi calculada para pacientes de acordo com os SXescores. Realizou-se análise multivariada

do poder de predição do SXescore usando regressão de Cox, que permitiu a estimativa de HR e IC 95%. As variáveis associadas com o desfecho na análise bivariada ( $p \leq 0,2$ ) foram elegíveis como fatores de confusão. Considerando que muitas variáveis são intermediárias na causa de MACE, elas foram avaliadas individualmente quanto à sua inclusão na análise. Usou-se o mesmo modelo para o número de vasos comprometidos (nenhum, um e múltiplos) como variável de exposição. As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®, versão 17, Chicago, IL, EUA), adotando-se o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

## Resultados

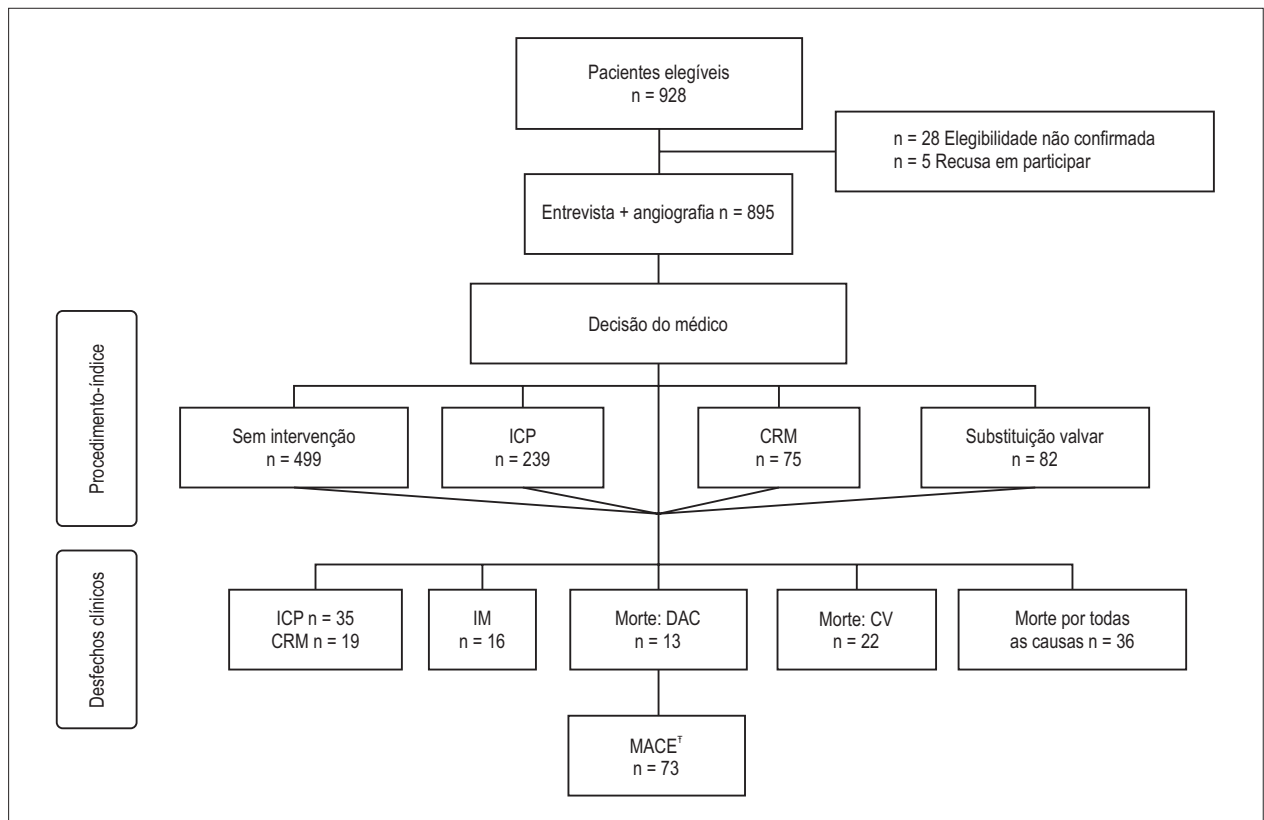
O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1. Dos 928 pacientes elegíveis, 895 com SXescore foram incluídos na coorte e acompanhados em média por  $1,8 \pm 1,4$  anos. Após a cineangiogramografia, 314 (35,1%) pacientes foram submetidos a ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica, e 82 (9,2%), a substituição de válvula (procedimento-índice). Novas intervenções foram realizadas durante o seguimento (revascularizações tardias) em 54 pacientes (35 percutâneas e 19 cirúrgicas). Infarto do miocárdio ocorreu em 16 pacientes, morte cardíaca em 13, morte cardiovascular em 22, e morte por todas as causas em 40 pacientes. Estabeleceu-se a presença de MACE em 73 pacientes.

O coeficiente de correlação de Spearman entre os SXescores calculados pelos dois cardiologistas intervencionistas foi 0,902 ( $p < 0,001$ ), sendo a concordância interobservador entre eles de 0,94 (IC 95%: 0,91-0,96). O coeficiente Kappa foi 0,83 para os dois cardiologistas intervencionistas. Houve 495 pacientes com escore de 0 (55,4%) e 400 (44,6%) com escores positivos, variando de 1 a 43, com média de 12,6 (IC 95%: 11,7-13,4). Os pacientes com lesões coronarianas com estenose de diâmetro  $\geq 50\%$  em vasos  $\geq 1,5$  mm foram classificados como SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> ( $n = 345$ ) ou SXescore<sub>ALTO</sub> ( $n = 54$ ).

As características clínicas e angiográficas basais conforme as categorias dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. A idade média dos pacientes com SXescore<sub>ALTO</sub> foi mais elevada do que aquela dos pacientes com SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub>. Além disso, a proporção de pacientes do sexo masculino, com diabetes mellitus e hipertensão foi maior entre aqueles com SXescore<sub>ALTO</sub>. As indicações clínicas para cineangiogramografia diagnóstica não diferiram significativamente conforme o SXescore, ainda que maior número de pacientes com SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> tivesse sintomas típicos de DAC, e maior número de pacientes 'sem DAC significativa' apresentasse outros sintomas. Como esperado, a prevalência de doença multiarterial e de todos os marcadores para lesão de alta complexidade, como oclusão total, bifurcações e doença de pequenos vasos, foi significativamente maior na categoria de SXescore<sub>ALTO</sub>.

### Procedimentos após a cineangiogramografia-índice

A proporção de pacientes submetidos a ICP, cirurgia de revascularização miocárdica e substituição valvar com base na cineangiogramografia-índice diagnóstica, de acordo com a categoria do paciente, é apresentada na Tabela 2.



**Figura 1** – Fluxograma dos pacientes do estudo. ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IM: infarto do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; CV: cardiovascular; MACE: eventos cardíacos adversos maiores. \* Pacientes de substituição valvar foram excluídos da análise de desfecho. † MACE como definido na seção Métodos.

Como esperado, maior número de pacientes com escores altos foi submetido a cirurgia de revascularização miocárdica. Ainda que, na avaliação angiográfica de base realizada neste estudo, tenham sido classificados como ‘sem DAC significativa’, 3,4% desses pacientes foram submetidos a ICP.

### Desfechos clínicos

A incidência cumulativa de desfechos clínicos nos grupos é apresentada na Tabela 2. Morte por todas as causas foi significativamente mais alta em pacientes com SXescore<sub>ALTO</sub> quando comparados àqueles do grupo ‘sem DAC significativa’, 16,7% e 3,9% ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Morte cardiovascular, IM não fatal e revascularização tardia foram mais frequentes no grupo com SXescore<sub>ALTO</sub>. Após ajuste para fatores de confusão, todos os desfechos permaneceram associados com o SXescore (Tabela 3). As HR para MACE, morte cardíaca ou IM não fatal e IM não fatal apenas mostraram-se significativamente associadas a SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub>. Os pacientes da categoria SXescore<sub>ALTO</sub> apresentaram uma chance 12,5 vezes maior (IC 95%: 5,1-30,6) de desfecho primário do que aqueles ‘sem DAC significativa’. Tal achado foi semelhante em homens (10,1; IC 95%: 3,9-25,9) e mulheres (11,5; IC 95%: 1,1-117,3). Ajuste posterior para revascularização-índice não alterou as estimativas de maneira significativa. Após ajuste para os fatores de confusão, o desfecho

primário também se associou ao SXescore como uma variável contínua (HR 1,06; IC 95%: 1,04-1,08). A área sob a curva ROC foi de 0,73 (IC 95%: 0,68-0,79) (Figura 2).

As curvas de sobrevida sem MACE para os pacientes de acordo com os SXescores são apresentadas na Figura 3. Pode-se ver que as curvas divergiram imediatamente após a cineangiocoronariografia e mais ainda durante o seguimento. As HR para MACE de acordo com o número de vasos comprometidos, em comparação a nenhum vaso, foram 6,9 (IC 95%: 3,4-13,9) para doença uniarterial e 10,2 (5,2-20,1) para doença multiarterial. Apesar da relação intrínseca dessa classificação com o SXescore, 42,0% dos pacientes com doença multiarterial foram classificados na categoria de SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub>.

### Discussão

Este estudo demonstrou que, em pacientes submetidos a cineangiocoronariografia diagnóstica devido a suspeita de DAC, o SXescore pôde prever o desfecho primário de morte cardíaca, IM não fatal e revascularização tardia, independentemente de idade, sexo, presença de diabetes e revascularização-índice. Houve aumento de 6% no risco de MACE para cada ponto adicional no escore. Os pacientes com SXescore<sub>ALTO</sub> apresentaram um risco significativamente elevado de morte por todas as causas, cardiovascular e cardíaca.

**Tabela 1 – Características clínicas basais segundo as categorias de SXescore dos pacientes**

Características basais	Sem DAC significativa n = 495	SXescore <sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> n = 346	SXescore <sub>ALTO</sub> n = 54	Valor de p
Idade	59,1 ± 10,4	60,8 ± 9,6	63,6 ± 8,6	0,002
Masculino	234 (47,3)	226 (65,3)	39 (72,2)	< 0,001
Diabetes mellitus	92 (18,6)	85 (24,6)	18 (33,3)	0,01
Tabagismo atual	65 (13,2)	51 (15,0)	3 (5,6)	0,08
Hipertensão	344 (69,8)	260 (76,5)	45 (83,3)	0,02
Apenas sintomas sugestivos de DAC	128 (25,9)	115 (33,4)	14 (25,9)	0,05
Com teste não invasivo positivo	209 (42,2)	139 (40,2)	28 (51,9)	0,3
Valvopatia com suspeita de DAC	14 (2,8)	3 (0,9)	1 (1,9)	0,14
Outras queixas	46 (9,3)	13 (3,8)	1 (1,9)	0,002
<b>Análise angiográfica*</b>				
Dominância direita	-	309 (89,3)	51 (94,4)	0,3
No. lesões por paciente	-	1,8 ± 1,0	3,9 ± 1,5	< 0,001
Oclusão total	-	88 (25,4)	41 (75,9)	< 0,001
Bifurcações	-	125 (36,1)	44 (81,5)	< 0,001
Pequenos vasos/doença difusa	-	68 (19,7)	26 (48,1)	< 0,001
Tronco de coronária esquerda	-	13 (3,8)	13 (24,1)	< 0,001
Descendente anterior esquerda	-	218 (63,0)	47 (87,0)	< 0,001
Circunflexa	-	109 (31,5)	36 (66,7)	< 0,001
Coronária direita	-	169 (48,8)	43 (79,6)	< 0,001
Doença uniarterial	-	196 (56,7)	4 (7,4)	< 0,001
Doença multiarterial ou tronco	-	150 (43,3)	50 (92,6)	< 0,001

Valores apresentados como n (%) ou média ± DP. DAC: doença arterial coronariana; SXescore: Syntax Score. \* Avaliação usando as definições do SYNTAX Score.

**Tabela 2 – Tratamento após cineangiocoronariografia-índice e desfechos clínicos cumulativos segundo as categorias de SXescore dos pacientes**

Tipo de procedimento	Sem DAC significativa n = 495	SXescore <sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> n = 346	SXescore <sub>ALTO</sub> n = 54	Valor de p
<b>Intervenções</b>				< 0,001
Intervenção coronariana percutânea	17 (3,4)	208 (60,3)	14 (25,9)	
Cirurgia de revascularização miocárdica	0	46 (13,3)	29 (53,7)	
Substituição valvar isolada*	78 (15,8)	4 (1,2)	0	
Sem intervenção invasiva	400 (80,8)	88 (25,4)	11 (20,4)	
Morte por todas as causas	16 (3,9)	11 (3,3)	9 (16,7)	< 0,001
Morte cardíaca e IM	4 (1,0)	13 (3,9)	9 (16,7)	< 0,001
Morte cardiovascular	9 (2,2)	6 (1,8)	7 (13)	< 0,001
MACE	9 (2,2)	53 (15,7)	11 (20,4)	< 0,001

Valores apresentados como n (%). \* pacientes excluídos da análise de desfecho. DAC: doença arterial coronariana; IM: infarto do miocárdio; MACE: eventos cardíacos adversos maiores; IM: morte cardíaca e revascularização tardia.

Estudos prévios relataram a capacidade do SXescore para prever MACE em diferentes cenários. Os estudos LEADERS,<sup>9,10</sup> SIRTAX<sup>11</sup> e RESOLUTE<sup>8</sup> incluíram pacientes com síndromes coronarianas agudas e ainda aqueles submetidos a ICP eletiva. Os estudos MI-SYNTAXscore,<sup>12</sup> STRATEGY e MULTISTRATEGY<sup>13</sup> foram realizados em pacientes com IM agudo. O ensaio

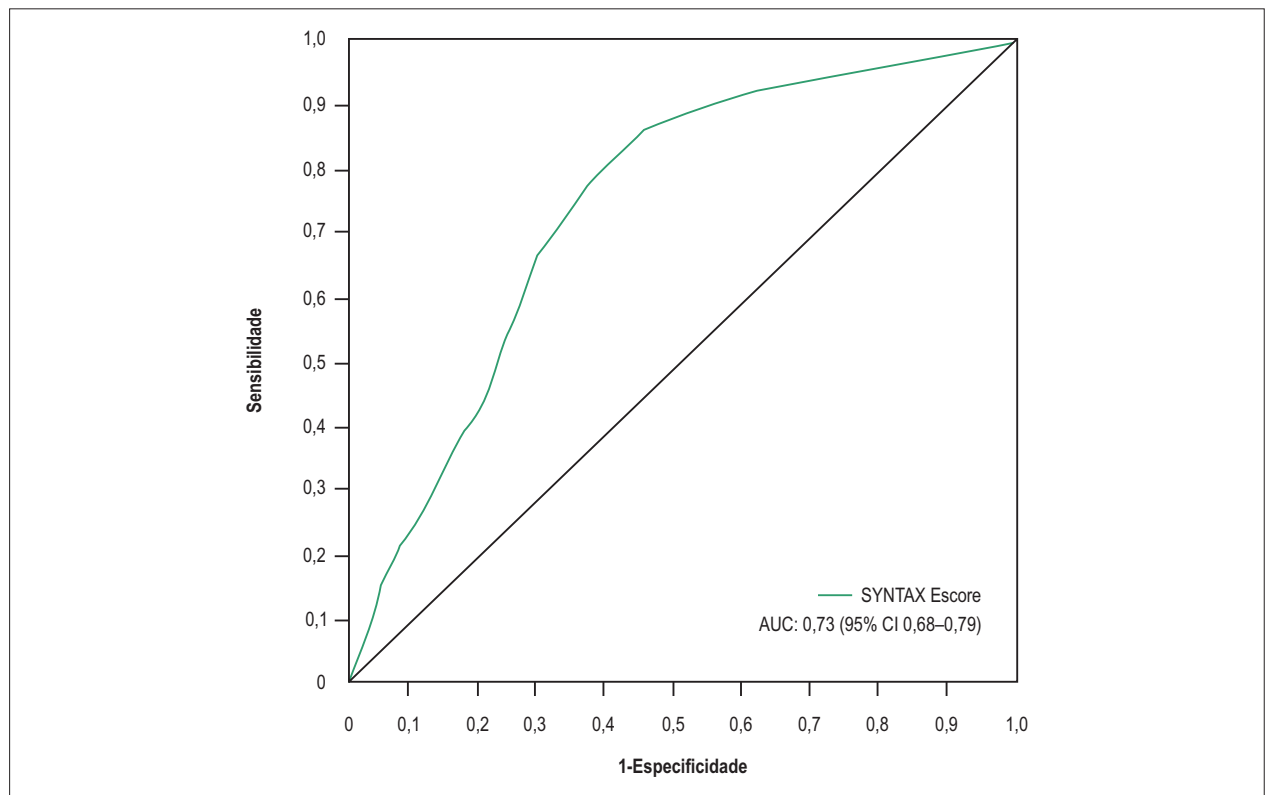
ACUITY<sup>7</sup> incluiu pacientes com síndromes coronarianas agudas. Por fim, Garg et al.<sup>14</sup> resumiram os resultados de cinco estudos, analisando dados de 6.508 pacientes, com os mesmos resultados. Diferentemente da nossa pesquisa, todos aqueles estudos incluíram apenas pacientes submetidos a procedimentos de revascularização percutânea, nenhum deles



**Tabela 3 – Razão de risco (HR)\* para desfechos clínicos maiores segundo as categorias de SXescore dos pacientes**

Tipo de evento	Sem DAC significativa † n = 495	SXescore <sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> n = 346	SXescore <sub>ALTO</sub> n = 54	Valor de p
Morte por todas as causas	1,0	0,8 (0,4-1,7)	4,3 (1,8-10,1)	< 0,001
Morte cardiovascular	1,0	0,7 (0,3-2,1)	5,7 (2,0-15,9)	< 0,001
Morte cardíaca	1,0	1,3 (0,3-5,9)	11,8 (2,9-48,5)	< 0,001
MACE‡	1,0	7,2 (3,5-14,7)	12,5 (5,1-30,6)	< 0,001
Morte cardíaca ou IM	1,0	3,5 (1,1-10,8)	16,0 (4,9-52,9)	< 0,001
IM	1,0	12,6 (1,6-98,3)	33,9 (3,7-308,0)	0,007
Revascularização tardia	1,0	9,9 (4,2-23,4)	4,0 (0,8-20,0)	< 0,001

DAC: doença arterial coronariana; IM: infarto do miocárdio; MACE: eventos cardíacos adversos maiores. \* Ajustada para idade, sexo e diabetes. † Categoria de referência. ‡ MACE: IM, morte cardíaca e revascularização tardia.



**Figura 2 – Curva ROC para o SYNTAX Score. AUC: área sob a curva.**

tendo focado em pacientes com suspeita de DAC ou com DAC estável. O grupo de pacientes ‘sem DAC significativa’, ainda que muitos tivessem DAC com estenose de diâmetro inferior a 50%, serviu como categoria de referência para comparar os desfechos com os de pacientes nas categorias SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> e SXescore<sub>ALTO</sub>. Sabemos ser nossa proposta diferente da aplicação original do escore, na qual pacientes sem lesões tratáveis por cirurgia ou por via percutânea foram excluídos, mas alinha-se com os objetivos deste estudo.

A comparação do desempenho do SXescore com escores anatômicos tradicionais para DAC não foi explorada na

nossa investigação. A presença de SXescores positivos (44,6%) foi similar à frequência de pacientes com DAC significativa (47%) detectada por análise angiográfica quantitativa realizada em uma proporção de pacientes da nossa coorte.<sup>21</sup> Escores angiográficos tradicionais também predisseram a incidência de MACE em estudos prévios,<sup>2</sup> mas tais escores não consideram as dificuldades da realização de revascularização miocárdica. A despeito de sua capacidade prognóstica, eles não foram incorporados à prática clínica, na qual o número de vasos comprometidos foi usado para estimar a gravidade anatômica da doença. Nesta coorte,

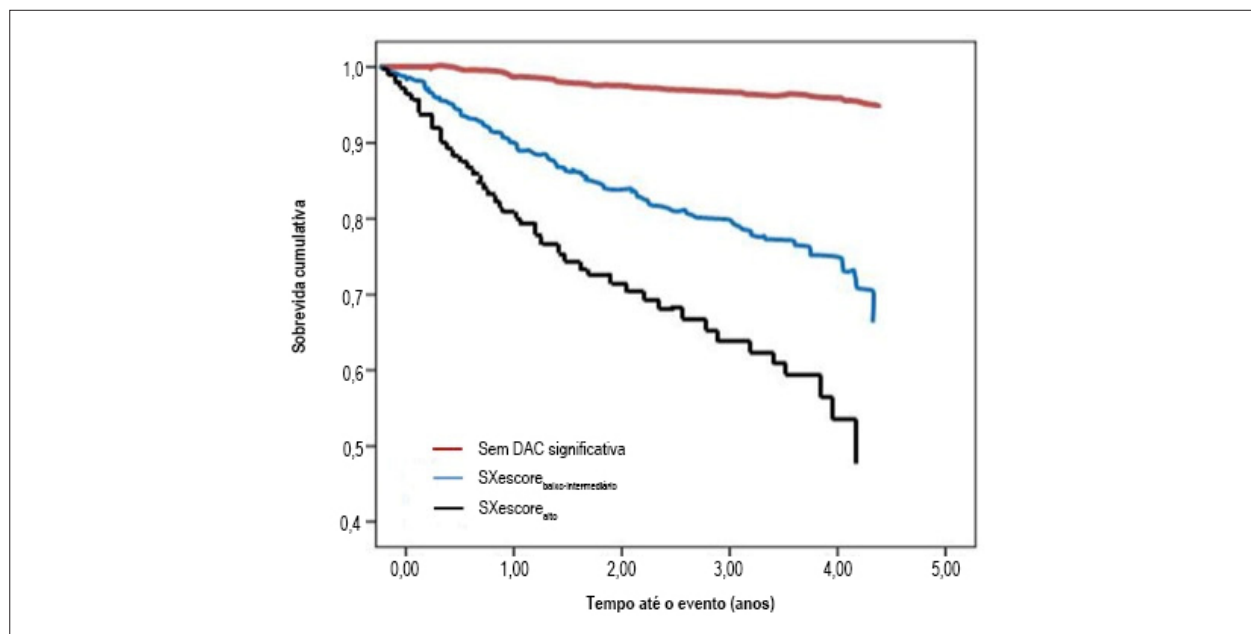


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para eventos cardíacos adversos maiores (MACE) de acordo com a categoria do SYNTAX Escore (SXescore) do paciente. DAC: doença arterial coronariana.

os pacientes com doença uniarterial e multiarterial apresentaram risco de MACE aproximadamente similar aos pacientes com SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> e SXescore<sub>ALTO</sub>, respectivamente. No entanto, quase metade dos pacientes com doença multiarterial foi classificada na categoria SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub>.

Com base nos resultados do estudo SYNTAX,<sup>5</sup> no qual pacientes com baixos escores SYNTAX apresentaram desfechos similares a despeito do tipo de revascularização, nossos achados têm uma implicação clínica - pacientes que, de outra maneira, seriam encaminhados para cirurgia de revascularização miocárdica também poderiam ser revascularizados por via percutânea. Considerando que a caracterização visual de doença multiarterial leva ao encaminhamento de pacientes para revascularização cirúrgica, o cálculo do SXescore poderia melhor estratificar pacientes que de fato se beneficiariam daquele procedimento (categoria SXescore<sub>ALTO</sub>).

Neste estudo, os pacientes foram submetidos a procedimento eletivo e, como resultado, houve uma grande proporção de pacientes 'sem DAC significativa', que também poderiam ter lesões menores do que 50%. Tais pacientes não preenchiam os critérios para um escore positivo e serviram como grupo de comparação. Assim, os pacientes foram classificados em duas categorias: 1 a 22, e igual ou maior do que 23, correspondendo às posteriormente definidas categorias 'baixo-intermediário' (0-22) e 'alto' (igual ou maior do que 23).<sup>6</sup> O número de pacientes classificados como SXescore<sub>BAIXO-INTERMEDIÁRIO</sub> e submetidos a revascularização percutânea foi maior do que o de pacientes submetidos a revascularização cirúrgica, refletindo a prática clínica corrente e em conformidade com os achados de acompanhamento de cinco anos do ensaio clínico randomizado SYNTAX.<sup>6</sup> Na época em que o

estudo foi conduzido, os *stents* farmacológicos não eram disponíveis para uso no sistema de saúde pública brasileiro. Além disso, atualmente indica-se revascularização cirúrgica para pacientes com SXescore alto.<sup>6</sup> Pacientes com alto risco cirúrgico, considerados inelegíveis para revascularização cirúrgica pelos cirurgiões receberam tratamento percutâneo. Houve um achado inesperado de 3,4% de pacientes 'sem DAC significativa' submetidos a ICP. Pacientes com DAC não obstrutiva representam uma grande proporção daqueles submetidos a cineangiogramas. A avaliação subjetiva da anatomia coronariana associada a informação clínica e não invasiva pode ter influenciado o processo de tomada de decisão e poderia explicar tal achado.

Nosso estudo tem algumas limitações e pontos fortes que devem ser abordados. Restringimos nossa análise ao critério anatômico, sem considerar função ventricular esquerda, isquemia ou viabilidade miocárdica. No entanto, nossos pacientes não tinham doença instável do ponto de vista clínico e nem insuficiência cardíaca classe III ou IV, tendo os critérios anatômicos frequentemente prevalecido para a tomada de decisão terapêutica. Além disso, uma recente análise *post-hoc* do ensaio COURAGE demonstrou que os critérios anatômicos e não a carga isquêmica foram capazes de prever eventos cardiovasculares.<sup>22</sup> Embora a maioria dos procedimentos de seguimento tenha sido realizada em nosso hospital, diferentes tipos de *stent* foram implantados, o que pode ter afetado a probabilidade de trombose no *stent* ou de reintervenções.<sup>23</sup> Entretanto, análise incluindo apenas IM e morte cardíaca não alterou as estimativas, e a exclusão de pacientes submetidos a substituição valvar não alterou os resultados. Outra limitação é o número de eventos, responsável pelos amplos intervalos de confiança. Ainda que tivéssemos investigado quase 1.000 pacientes, mais de 50%

não tinham DAC significativa, refletindo a prática da vida real de um centro terciário que realiza cineangiogramas diagnósticos. Estudos com maiores tamanhos amostrais e conduzidos em outros centros são necessários para confirmar nossos achados e sua validade externa. A alta reprodutibilidade interobservador dos examinadores é um dos pontos fortes da nossa investigação, semelhante à de alguns estudos,<sup>24</sup> mas diferente da de outros.<sup>25,26</sup> Tal desempenho poderia ser explicado pelo extenso treinamento na avaliação do SXescore realizado pelos cardiologistas intervencionistas e o fato de que ambos foram treinados no mesmo hospital.

### Implicações clínicas

Na prática clínica, o número de vasos epicárdicos com estenose superior a 50% é usado para fornecer informação prognóstica, sendo os escores angiográficos raramente usados. Recentemente, o uso de escores mostrou melhorar a padronização da tomada de decisão clínica. Por exemplo, o EUROESCORE<sup>27</sup> e o escore STS<sup>28</sup> são usados de rotina no processo de tomada de decisão para a indicação de cirurgia de revascularização miocárdica.<sup>29</sup> Para a conduta em DAC multiarterial, as atuais diretrizes formalmente recomendam o uso do SXescore, assim como do EUROESCORE.<sup>30</sup> Nossos dados expandem as indicações do SXescore para avaliação prognóstica de pacientes encaminhados para cineangiogramas diagnósticos.

### Conclusão

Em pacientes com suspeita de DAC submetidos a cineangiogramas eletivos, o SXescore prediz independentemente MACE. Seu uso rotineiro nesse contexto poderia identificar pacientes com pior prognóstico.

### Referências

1. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
2. 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.
3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67.
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
5. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
6. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle 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.
7. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389-97.
8. Garg S, Serruys PW, Silber S, Wykrzykowska J, van Geuns RJ, Richardt G, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(4):432-41.
9. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):272-7.
10. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-eluting stent: two year follow-up results from the "all-comers" LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2011;7(5):605-13.

### Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil; Fundo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), Porto Alegre, Brasil.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD, Wainstein MV, Moreira LB, Fuchs SC; Obtenção de dados: Fuchs FC, Wainstein MV, Bergoli LC, Wainstein RV, Zen V, Kerkhoff AC; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD, Bergoli LC, Wainstein RV, Zen V, Kerkhoff AC, Moreira LB, Fuchs SC; Análise estatística e Redação do manuscrito: Fuchs FC, Ribeiro JP, Fuchs FD, Fuchs SC; Obtenção de financiamento: Ribeiro JP, Moreira LB, Fuchs SC.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq e Fundação para o incentivo em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Felipe C. Fuchs pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



- Girasis C, Garg S, Räber L, Sarno G, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3115-27.
- Magro M, Nauta S, Simsek C, Onuma Y, Garg S, van der Heide E, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: the MI SYNTAXscore study. *Am Heart J*. 2011;161(4):771-81.
- Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al; STRATEGY and MULTISTRATEGY Investigators. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4: 66-75.
- Garg S, Sarno G, Girasis C, Vranckx P, de Vries T, Swart M, et al. Patient level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) Score on 1-year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):645-53.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. Erratum in: *Circulation*. 2013;127(23):e841.
- SYNTAX Working Group. SYNTAX score calculator. [Accessed in 2015 Nov 10]. Available from: <http://www.syntaxscore.com>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
- Murray CJ, Lopez AD, Feehan DM, Peter ST, Yang G. Validation of the symptom pattern method for analyzing verbal autopsy data. *PLoS Med*. 2007;4(11):e327.
- Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted Kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement*. 1973;33:613-9.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):W1-12.
- Riedner CE, Rhoden EL, Fuchs SC, Wainstein MV, Gonçalves SC, Wainstein RV, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease: an association of higher risk in younger men. *J Sex Med*. 2011;8(5):1445-53.
- Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial: Coronary Anatomy Versus Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):195-201.
- Wallace EL, Abdel-Latif A, Charnigo R, Moliterno DJ, Brodie B, Matnani R, et al. Meta-analysis of long-term outcomes for drug-eluting stents versus bare-metal stents in primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(7):932-40.
- Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel MA, Garcia-Garcia HM, et al. SYNTAX trial investigators. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):946-52.
- Tanboga IH, Ekinci M, Isik T, Kurt M, Kaya A, Sevimli S. Reproducibility of syntax score: from core lab to real world. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):302-6.
- Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Sanchez R, et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):553-61.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
- Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1856-65.
- Metzler B, Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE – How good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1065-71.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.