



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E A SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

MARIA DAS NEVES DANTAS DA SILVEIRA BARROS

**PREDITORES DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA EM EDEMA
AGUDO DE PULMÃO DE ORIGEM CLARAMENTE NÃO DEFINIDA**

TESE DE DOUTORADO

**SALVADOR – BA
2016**

MARIA DAS NEVES DANTAS DA SILVEIRA BARROS

**PREDITORES DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA EM EDEMA
AGUDO DE PULMÃO DE ORIGEM CLARAMENTE NÃO DEFINIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutorado em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Luís Cláudio Lemos Correia

**Salvador - BA
2016**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

B277 Barros, Maria das Neves Dantas da Silveira
Preditores da doença arterial coronária obstrutiva em edema agudo de pulmão de origem claramente não definida. / Maria das Neves Dantas da Silveira Barros – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2016.

93 f.

Tese (doutorado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Requisito para obtenção de título de Doutor em Medicina e Saúde Humana, 2016.

Orientação: Prof. Dr Luis Cláudio Lemos Correia

1. Edema agudo de pulmão. 2. Edema cardiogênico 3. Doença coronária obstrutiva I. Correia, Luis Cláudio Lemos II. Escola Bahiana de Medicina e Saúde. III. Título.

CDU: 612.17

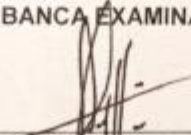
MARIA DAS NEVES DANTAS DA SILVEIRA BARROS

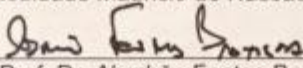
"PREDITORES DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA OBSTRUTIVA EM
EDEMA AGUDO DE PULMÃO DE ORIGEM CLARAMENTE NÃO DEFINIDA"

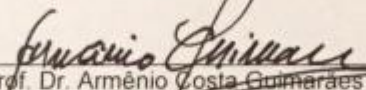
Tese apresentada a Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutora em
Medicina e Saúde Humana.

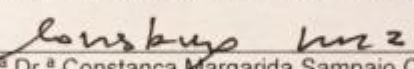
Local, 30 de novembro de 2016.

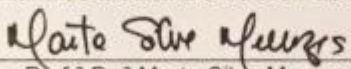
BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Jefferson Petto
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Faculdade Maurício de Nassau – FMN


Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista
Doutor em Ciências Morfológicas
Universidade Federal da Bahia – UFBA


Prof. Dr. Armênio Costa Guimarães
Livre - Docência em Cardiologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP


Prof.ª Dr.ª Constança Margarida Sampaio Cruz
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP


Prof.ª Dr.ª Marta Silva Menezes
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Pronto-Socorro Cardiológico Pernambuco/ Universidade de Pernambuco –
PROCAPE/UPE

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES

Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior – PDSE/CAPES – McMaster
University – Hamilton- Canadá

EQUIPE

Maria das Neves Dantas da Silveira Barros, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana-EBMSP, médica cardiologista do Pronto-Socorro de Pernambuco/ Universidade de Pernambuco (ProcapeUPE).

Luís Cláudio Correia, Médico Professor Livre Docente em Cardiologia; Doutor em Medicina e Saúde; Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Coordenador Científico do Hospital São Rafael.

Vander Weyden, médico residente de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Isabelle Adjane Borges de Lima, médica residente de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Cecília Raquel Bezerra Marinho Nóbrega, médica residente de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Isabelle Conceição Albuquerque Machado Moreira, médica residente de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Bruna Maria Simões Andrade, médica especializanda de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Suzana Marine Duarte Martins Dourado, interna de Medicina da Universidade de Pernambuco.

Maria Cleide Freire Clementino, chefe do laboratório do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Virgínia da Silva Batista, biomédica do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

Roberta de Matos Carvalho Araújo Machado, médica especializanda de cardiologia do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes participantes deste projeto, minha enorme gratidão pela colaboração que deram aos futuros pacientes portadores desta síndrome clínica, avaliada neste trabalho. Com o resultado encontrado, muitos pacientes, após o conhecimento adquirido aqui, poderão não se submeter a uma conduta mais invasiva – a coronariografia -, tomando-se como base os valores da troponina ou presença de dor torácica, situação tão rotineira na prática clínica.

Ao idealizador da grande estrutura hospitalar, onde este trabalho foi desenvolvido, Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco – Universidade de Pernambuco (Procaped/UPE), Prof. Dr. Ênio Lustosa Cantarelli. O Procaped foi inaugurado em 2006 e faz parte do complexo hospitalar da UPE. Foi criado devido a demanda excessiva de atendimento aos pacientes cardiológicos que vinham aumentando dia a dia, quando o Prof. Ênio teve a ideia de criar um hospital de cardiologia vizinho ao Hospital Oswaldo Cruz, onde a emergência cardiológica já existia há anos. Hoje esta emergência representa a terceira em tamanho no Brasil. Obrigada, professor, por poder usufruir desta sua grande ideia. Extendendo meus agradecimentos a vice-diretora do Procaped, Prof^a. Maria Soares de Albuquerque (Irmã Lucimar), que assume este cargo desde a sua inauguração e que tanto continua contribuindo de forma semelhante para estruturação deste serviço.

A minha pequena família: Geraldo Campos Pinto Filho, meu esposo, meu companheiro de todas as horas, Germana e Guilherme Dantas Campos Pinto, meus filhos, minha força de sempre, minha maior razão de perseguir um caminho que sempre acreditei: buscar o melhor de si para servir ao mundo, independente, dos obstáculos que encontramos.

A minha grande família: especialmente a minha mãe, Vera Dantas, minha irmã, Ana Rita Dantas e a minha prima irmã, Fátima Dantas. Mulheres amadíssimas que torceram para alcançar tudo que objetivava e compartilharam todos os sentimentos de solidariedade nesta jornada do meu doutorado.

A minha sogra, Martha Coimbra Wanderley Casado, com quem pude contar.

A equipe de pesquisa que se envolveu, acreditou e não mediu esforços para conclusão deste trabalho.

Aos amigos do peito Afonso e Piedade Albuquerque, os quais representam para mim, os melhores sentimentos que um ser humano pode compartilhar para humanidade. O apoio dado nesta fase será inesquecível e eu, eternamente, grata. Felizes aqueles que desfrutam das suas amizades.

Ao meu grande amigo, Nestor Rodrigues de Oliveira Neto, autor do livro ECG: Ciência e Aplicação Clínica, pela contribuição dada na interpretação dos eletrocardiogramas deste trabalho e, também, pelas nossas contínuas discussões médicas, o que tanto nos ajuda a crescer, a pensar e a fazer sempre o melhor para quem precisa dos nossos préstimos.

As amigas: Sílvia Marinho, Maria José Coutinho, Diana Lamprea, Márcia Cristina Silva, Rejane Vasconcelos que torceram pelo meu sucesso, destilaram energias boas e, ao meu lado, nesta grande jornada, sempre, estiveram.

Aos amigos da emergência do Procape/UPE que deram sua colaboração nas suas respectivas jornadas de trabalho. Colaboraram com o protocolo de pesquisa, sem eles, este projeto não haveria seguido. Agradecimento especial aos amigos Márcia Cristina Silva, Sílvio Fialho, José Bolivar Veloso, Ana Cláudio Longo, Trícia Souto Cysneiros, Ana Maria Cronemberger, Deborah Costa, Giovandro Targino e Nailza Bezerra de Melo.

As agentes da burocracia da emergência do Procape, Maria das Vitórias Pereira da Silva, Viviane Brito, Luciana Santos da Silva e Joelma Gorete da Costa pela intensa e contínua colaboração. A Maria José Fernando Barbosa Silva, Daniela e Nieja, as nossas técnicas do eletrocardiograma, foram muitas as solicitações, meu reconhecimento por isso.

Aos amigos da Pós-Graduação, pela receptividade e carinho dispensados, em especial ao companheiro de viagem, Antônio Marconi Leandro da Silva, Adriana Bruno, Ana Cláudia da Silva, Janine Magalhães, Lenise de Paula, Marília Fonseca, Márcia Noya, Maria Cecília Gnoatto, Márcia Pedreira da Silveira e Norma Facchinetti. Compartilhamos o conhecimento, ao lado das boas risadas e comidas, sobretudo, feitas em Pernambuco.

Ao taxista bahiano, Sr. Cláudio Vitor da Silva, pela sua presteza, simpatia e boas conversas – era minha revista semanal, homem bem informado e inteligente-. Eram todas as noites das quintas-feiras, quando saía de Recife para Salvador em 2012 e nas manhãs das sextas no ano de 2013. Percebo o sacrifício e a disposição que tive. Tudo valeu a pena.

A equipe de enfermagem do Procape pela compreensão e atenção dada aos doentes do projeto, em especial, a Enfermeira Cleide.

As ecocardiografistas que participaram do estudo, especialmente, a Dr. Carlos Antônio da Mota Silveira, chefe do serviço de Ecocardiografia do Procape/UPE e a Dr. Eugênio Albuquerque, os principais realizadores dos nossos ecocardiogramas.

Ao Dr. Wenceslau Ribas, hemodinamicista do Procape/UPE, pela disponibilidade, boa-vontade de sempre no laudo das 152 coronariografias. Aos residentes da hemodinâmica, Gustavo Ramalho de Vasconcelos e José Pedrosa Bezerra Nobre Júnior que facilitaram demasiadamente os exames dos nossos pacientes no laboratório de hemodinâmica.

Ao Dr. Sandro Lima, Dr. Sérgio Montenegro e Dr. Fabiano Cantarelli pela colaboração na interpretação dos valores da troponina. Ao Dr Sérgio Montenegro, atual diretor do Procape/UPE, agradeço-lhe também por ter facilitado minha licença de afastamento do trabalho para concluir este projeto e viabilizar minha ida ao Canadá.

A Sra. Marília Raquel Simões Lins, secretária executiva de pessoal e relações instrucionais do Governo do Estado de Pernambuco, por ter concedido minha licença de um ano para fazer o doutorado sanduíche no Canadá e concluir esta tese. Prometi que o meu objetivo maior era servir com mais qualidade a todos os pacientes do nosso estado, sobretudo, aos mais necessitados, aos quais dirigi mais as minhas escolhas profissionais.

A Rosicleia Lopes do Nascimento, chefe do Departamento Pessoal do Procape/UPE, toda a colaboração dada durante a minha liberação do trabalho para realizar o doutorado sanduíche e a conclusão deste projeto.

A Angélica Fleischman, representante do laboratório Roche em Recife-PE, que gentilmente cedeu os kits de BNP para serem utilizados no projeto de pesquisa.

Aos meus queridíssimos internos de medicina e residentes que acompanharam ativamente os pacientes participantes deste projeto, revendo a história, exame físico e dando todo cuidado merecido. Lembro de muitos casos que acompanhamos e das muitas discussões sobre a definição de Edema Agudo de Pulmão que tanto definem como “isquêmico”. Tarefa árdua de lhes esclarecer que a troponina é um marcador de injúria miocárdica, não de isquemia miocárdica, logo, esta síndrome clínica não poderia nunca ser assim definida baseada na presença deste marcador ou da CKMB, como outrora definido. Obrigada, vocês são minha eterna razão de procurar ser mais científica, buscar a melhor informação e aprender como repassá-las.

A secretaria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, em especial a Taise Coutinho Caires e Léia Omena pela presteza em atender as minhas solicitações.

Aos professores da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, em especial, aos Profs. Ana Marice, Mário Rocha, Constança Cruz, André Luiz Peixinho e Marta Menezes, os quais foram os que mais convivi e pude usufruir de tantos conhecimentos/ensinamentos.

Ao Prof. Mauro Sá Leitão Mendonça, meu queridíssimo professor de inglês, facilitou o meu aprendizado na língua inglesa. Considero a sua forma de ensino, a melhor de todas que já tive na língua inglesa, sua dedicação a esta prática, sem dúvida alguma, fez junto a sua didática, mais um desafio eu superar e ser capaz de enfrentar, longe de minha família, sem o entendimento que julgava ainda não adequado, o doutorado sanduíche no Canadá. Ele deu uma enorme contribuição e vivenciei toda a trajetória para conseguir este resultado.

Ao Amigo-primo, Jurandir Júnior, por todo suporte na área de informática e incentivo a minha ida ao Canadá.

Ao Governo Federal e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior – CAPES, por ter concedido a bolsa de estudo em 2015 para realizar o Programa do Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) na McMaster University-Canadá. Existe uma lógica de oportunidades àqueles que publicam, meu currículo ainda não era favorável. A primeira tem e a bolsa foi negada, a justificativa maior foi a falta de publicação científica. Respondi que, lamentavelmente, até o momento, a minha escolha teria sido investir em pessoas, na formação dos novos médicos. Com esta titulação e com a necessidade de contribuir com a ciência brasileira, deverei fazer as duas coisas. Meu contato com a CAPES superou as minhas expectativas, considero o melhor serviço público em atendimento ao usuário brasileiro.

Ao meu professor de estatística em Pernambuco, Ulysses Montarroyos, pela ajuda e entendimento das minhas contínuas solicitações.

A Deborah Maddock, assistente do Prof Gordon Guyatt, pelo contato e ajuda para viabilizar o sonho do doutorado sanduíche no exterior - Canadá - acontecer. Foram incontáveis emails.

Aos amigos que fiz no Canadá, todos, sem exceção, fizeram os dias naquele país de baixa temperatura, mas de uma beleza e qualidade de vida, nunca vistas, dias menos saudosos da minha família, dias sem sentir solidão, dias seguros. Obrigada Sérgio e Clarissa Kowalski (Brasil), Vahid (Irã), Fei e Yaping (China) Paul e Tina (Canadá) e, Aquila e Nassir (Paquistão).

Ao Prof. Wilson Oliveira Júnior, professor auxiliar de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco/UPE, coordenador do ambulatório de Chagas e Miocardiopatias do Procape/UPE, meu atual coordenador, a quem tenho o maior respeito desde estudante, pela sua maneira de ensinar, respeitar, considerar e cuidar do outro. Estes são exemplos consolidadores nas relações pessoais e profissionais que tanto se precisa para viver em uma sociedade civilizatória. Obrigada pela compreensão da minha ausência nesta fase final da tese no novo setor que fui convidada a trabalhar. Obrigada pelos livros, que tanto me engradeceram, em especial, o último rebebido, O Doente Imaginado de Dr. Marcos Bobbio.

Ao Prof Gordon Guyatt, o qual foi o meu tutor na McMaster University-Hamilton/Canadá, durante o doutorado sanduíche promovido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior – CAPES, que concedeu a bolsa de estudo. O Prof. Gordon deu uma enorme contribuição científica nesta Pós-Graduação, viabilizando novos projetos de pesquisa e ensinando como avaliar os dados de uma pesquisa médica. Seu acolhimento foi muito maior do que eu esperava pela dificuldade que ainda tinha com a língua. É um educador em toda a sua essência, recebe pessoas do mundo todo e é possível ver que o seu interesse de ensinar ultrapassa fronteiras.

Ao meu orientador da Escola Bahiana de Medicina, Prof. Luís Cláudio Correia, pela enorme contribuição no desenvolvimento de um projeto que acreditou e participou como qualquer pós-graduando precisa ser orientado. Luís, desejo, se houver oportunidades, seguir seus exemplos em uma Pós-Graduação. Ensinar foi sempre um dos meus maiores desejos, com esta titulação, os horizontes já se abriram e espero que novos surjam tanto na área da Graduação, como da Pós-Graduação, para isto, faz-se necessário que as oportunidades de publicação surjam.

“A melhor preparação para o amanhã é viver o trabalho hoje soberbamente bem”

William Osler

“Até onde posso, vou deixando o melhor de mim. Se alguém não viu, foi porque não me sentiu com o coração”

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: O Edema Agudo de Pulmão é considerado um das maiores emergências médicas. A forma cardiogênica representa uma manifestação extrema da insuficiência cardíaca aguda, motivo deste estudo. A principal etiologia da insuficiência cardíaca é a doença da artéria coronária obstrutiva. Até o momento, a etiologia do edema agudo de pulmão foi definida utilizando critérios como: história clínica de doença isquêmica cardíaca, exames não invasivos e em outros pacientes, a cinecoronariografia. Desta forma classificada, a doença isquêmica do coração demonstrou ser sua principal etiologia. A alta prevalência entre estas duas doenças foi avaliada, entretanto não foi demonstrada pelo critério angiográfico em todos os pacientes avaliados. **Objetivo:** Avaliar os preditores da doença arterial coronária obstrutiva nos portadores de Edema Agudo de Pulmão cardiogênico de origem claramente não definida. **Métodos:** Pacientes admitidos em uma pronto-socorro de referência no tratamento das doenças cardiovasculares foram recrutados a realizar a coronariografia se a etiologia do edema agudo de pulmão não era devidamente esclarecida. **Resultados:** A doença coronária obstrutiva foi, então, devidamente classificada pela cinecoronariografia e o modelo preditor estabelecido teve esta variável, como a variável desfecho. No modelo multivariado utilizado, as variáveis preditoras foram a história de doença da artéria coronária ($p < 0,001$) e o déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma ($p < 0,02$). **Conclusão:** No modelo multivariado apenas o antecedente de doença coronariana e o déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma foram capazes de discriminar pacientes com edema agudo de pulmão associado a doença coronária obstrutiva. Valores da troponina classificados como secundário a um infarto agudo do miocárdio e a dor torácica antecedendo o quadro não foram capazes de discriminar doentes com ou sem obstrução coronária. Então, este estudo mostra que o diagnóstico de doença coronária obstrutiva não deve ser perseguido baseado no valor da troponina.

Palavras-Chave: Edema agudo de pulmão. Edema cardiogênico. Doença coronária Obstrutiva. Troponina

ABSTRACT

Introduction: Acute pulmonary edema is considered to be one of the preeminent medical emergencies. The cardiogenic form represents an extreme manifestation of acute heart failure. The main cause of heart failure is obstructive coronary artery disease. Until now, the etiology of cardiogenic acute pulmonary edema was defined using criteria such as: a history of ischemic heart disease, non-invasive tests, and in some cases, a history of coronary arteriography. Overall, ischemic heart disease was proven to be the main etiology. Although the correlation between acute pulmonary edema and obstructive coronary disease is high, it has not been demonstrated by the use of angiographic criteria only. **Objective:** To evaluate the predictors of obstructive coronary artery disease inpatients with acute pulmonary edema when the cause is not clearly defined. **Methods:** Patients, who were admitted in an emergency room for cardiovascular disease, were recruited to have a coronary angiography if the etiology of acute pulmonary edema was not properly clarified. **Results:** The coronary artery disease was then duly classified by coronary angiography and the predictive model was established using the following predictive model. The multivariate model used (an independent variable), indicates the predictor variables were coronary artery disease history ($p < 0.001$) and the myocardial deficit on echocardiography ($p < 0.02$). **Conclusion:** In the multivariate model, the history of coronary disease and the deficit myocardial on the echocardiography were the only factors able to discriminate patients with acute pulmonary edema associated with obstructive coronary artery disease. Values of troponin and chest pain preceding the clinic manifestation were not able to discriminate patients with or without coronary obstruction. In conclusion, this study shows that the diagnosis of obstructive coronary disease cannot be pursued based on troponin value.

Keywords: Acute Pulmonary Edema. Cardiogenic Edema. Coronary Artery Disease. Troponin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- População com Edema Agudo de Pulmão.....	42
Figura 2 – Nível de BNP em pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida.....	52
Figura 3 - Proporção de Doença Arterial Coronária obstrutiva e o antecedente de Acidente Vascular Cerebral nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida.....	55
Figura 4 - Curva ROC do modelo preditivo multivariado de Doença Coronariana obstrutiva nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida.....	58
Figura 5 - Curva ROC do modelo preditivo multivariado de Doença Coronariana obstrutiva em pacientes sem antecedente de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral.....	59
Quadro 1 - Aumento da Troponina Cardíaca na ausência de uma doença cardíaca isquêmica.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida	50
Tabela 2 - Angiografia coronária nos portadores de Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida	51
Tabela 3 - Topografia detalhada dos 89 pacientes com lesões obstrutivas graves nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida...	51
Tabela 4 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida	53
Tabela 5 - Preditores univariados de Doença Arterial Coronária obstrutiva em 96 pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida e sem antecedentes de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral	55
Tabela 6 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida.....	57
Tabela 7 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva em pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida sem antecedente de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CKMB	Creatinoquinase fração MB
DA	Descendente anterior
DAC	Doença da Artéria Coronária
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
CD	Coronária direita
CX	Coronária circunflexa
EAP	Edema Agudo de Pulmão
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com supra de ST
IAMSSST	Infarto Agudo do miocárdio sem supra de ST
IC	Insuficiência Cardíaca
MNM	Marcadores de Necrose do Miocárdio
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
TCE	Tronco de Coronária Esquerda
Tnc	Troponina Cardíaca
Tnc-hs	Troponina Cardíaca Ultrassensível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo primário	23
2.2 Objetivos secundários	23
3 REVISÃO DE LITERATURA	24
4 MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1 Desenho de estudo	41
4.2 Local do estudo	41
4.3 Seleção da amostra	41
4.3.1 População acessível	41
4.3.2 População alvo	42
4.3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	43
4.4 Protocolo do estudo	43
5 ANÁLISE DOS DADOS	47
6 RESULTADOS	49
6.1 Característica da amostra	49
6.2 Preditores univariados	53
6.3 Modelo Multivariado	57
7 DISCUSSÃO	60
8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO	65
9 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICE	75
ANEXOS	82

1 INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório são a primeira causa de morte no Brasil⁽¹⁾, entretanto vêm declinando, como também tem sido observado no mundo todo⁽²⁾. Em relação à insuficiência cardíaca (IC), esse declínio não é visto em todas as regiões brasileiras, a exemplo do Norte e Nordeste, em que a mortalidade permanece elevada, conforme dados do DATASUS⁽³⁾.

O primeiro registro brasileiro multicêntrico de IC aguda (BREATHE), envolvendo todas as regiões brasileiras – hospitais públicos e privados –, revelou que, em torno de 32% da IC, a cardiopatia isquêmica foi a causa, exceto na região Centro-Oeste, onde a cardiopatia chagásica foi a principal etiologia. A mortalidade hospitalar foi de 12,6%. Os principais fatores precipitantes da hospitalização e suas respectivas frequências foram: a falta de adequada adesão à terapêutica (30%), a infecção (23%) e a ingestão errônea de sódio e água (9%). Vale ressaltar que a definição etiológica da cardiopatia ficou a critério da registrada em prontuário⁽⁴⁾.

A insuficiência cardíaca (IC) aguda é denominada de início recente ou “*de novo*” quando não há, na história prévia, sintomas cardíacos, mas a forma mais frequente da IC aguda na sala de emergência é a descompensação aguda dos sintomas nos portadores da IC crônica. A disfunção miocárdica aguda – seja ela de etiologia isquêmica, inflamatória, seja tóxica –, a insuficiência valvar aguda ou tamponamento cardíaco são listados como as causas mais frequentes da IC aguda. A classificação atual da IC aguda preconizada pela Sociedade Europeia de Cardiologia leva em consideração o valor da pressão sistólica na admissão: se a pressão sistólica for > 140 mmHg, denomina-se IC aguda com pressão elevada; entre 90 e 140 mmHg, IC aguda com pressão preservada; e < 90 mmHg, IC aguda com hipotensão⁽⁵⁾.

A IC descompensada é uma patologia frequente em emergências e um problema de saúde pública devido ao crescente número de hospitalizações que causa⁽⁶⁾. É uma das causas mais frequente de morbidade e mortalidade no mundo industrializado e é o principal fator de hospitalização em pacientes acima de 65

anos⁽⁷⁾. Portanto, espera-se, com o envelhecimento populacional, que o índice de ocorrências de IC aumente e, conseqüentemente, o de hospitalizações.

O edema agudo de pulmão (EAP) é a expressão máxima da IC aguda na sala de emergência e é classificado em cardiogênico (EAP) ou não cardiogênico (síndrome da angústia respiratória do adulto – SARA). A etiologia e os mecanismos fisiopatológicos diferem um do outro. O primeiro decorre do aumento da pressão hidrostática dentro do capilar pulmonar, e o segundo tipo é consequência do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Para se identificar cada um desses tipos, é importante considerar-se a história clínica, uma vez que as doenças relacionadas a cada tipo são bem reconhecidas, mas é possível ocorrer erro de diagnóstico, devido à coexistência de doenças em um mesmo cenário clínico.

No EAP cardiogênico, as causas são, sobretudo, as doenças do coração esquerdo e, no não cardiogênico, a infecção (pneumonia, sépsis), o trauma com múltiplas transfusões e a broncoaspiração. O exato mecanismo do aumento súbito da pressão capilar pulmonar é pouco esclarecido, entretanto o fator fisiopatológico admitido é a perda da complacência miocárdica, e a principal causa imputada a essa perda é a isquemia miocárdica com ou sem um evento isquêmico agudo, provocando uma disfunção ventricular esquerda⁽⁸⁾.

Outra causa relacionada ao EAP, frequentemente denominado de “flash” edema, é a estenose da artéria renal, reconhecida por Pickering em 1988 e, por isso, designada como síndrome de Pickering por Messerli e cols.⁽⁹⁾, que recorreram à expressão “flash edema” para descreverem a forma mais dramática da insuficiência cardíaca descompensada, o EAP, e não, necessariamente, a estenose da artéria renal.

A etiologia mais frequente da IC é a cardiopatia isquêmica e os fatores envolvidos na sua agudização são os seguintes: a interrupção ou inadequação do tratamento adotado, a isquemia miocárdica, a infecção, as arritmias cardíacas e a anemia⁽⁵⁾. No estudo BREATHE, a síndrome coronariana aguda (SCA), diferente dos

demais registros internacionais, não esteve entre os fatores precipitantes da internação pela IC⁽⁴⁾.

O EAP ocupou o segundo lugar em custo hospitalar entre as modalidades da IC aguda, sendo o primeiro o choque cardiogênico⁽¹⁰⁾. A mortalidade do EAP em 30 dias é ainda considerada alta. No estudo de Figueras e cols.⁽¹¹⁾, verificou-se que a mortalidade entre 216 pacientes consecutivos admitidos com EAP em um único centro foi de 14,1%.

Frequentemente, a doença coronária (DAC) grave é o substrato anatômico nos portadores de EAP, como demonstrado por Graham e cols. em estudo com 119 pacientes com EAP, dos quais 71 (60%) tinham lesão coronariana significativa; 35 (49%), lesão de três vasos epicárdicos; e 7 (10%), lesão de tronco de coronária esquerda⁽¹²⁾.

Alguns autores definiram EAP com marcadores de necrose do miocárdio (MNM) positivos, uma expressão clínica de uma SCA sem supradesnível de ST, ou seja, que havia um IAM sem elevação do segmento ST associado EAP, desde que a creatinoquinase – fração MB – (CKMB) se elevasse a duas vezes mais que o valor de referência normal, com ou sem alteração de ECG. Provavelmente, essa é a razão de um MNM positivo no EAP vir sendo atribuído a um evento coronariano agudo^(11,13).

A associação entre IC aguda e infarto agudo do miocárdio (IAM) é descrita por inquéritos epidemiológicos^(14,15). Devido à falta de especificidade dos critérios clínicos, eletrocardiográficos e dos biomarcadores utilizados no diagnóstico da SCA, a prevalência dessa associação, especificamente entre o EAP, forma mais grave da IC aguda, e o IAM pode variar e não representar uma condição correlata, causando excesso de uma investigação invasiva, sobretudo, a angiografia coronária.

Portanto, considerando que o EAP é uma expressão da IC aguda e que a isquemia miocárdica poderá ser a sua causa, condição correlacionada quando o lúmen arterial coronário é ocupado na sua maioria, o presente estudo se propôs a determinar os preditores de doença coronária obstrutiva nesta condição clínica

extrema da IC. Acredita-se que, dessa forma, pode-se contribuir com a tomada de decisão em relação aos pacientes que se apresentarem com essa síndrome e podem beneficiar-se com uma investigação invasiva para a doença mais associada a essa condição: doença isquêmica do coração.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Identificar preditores da doença coronariana obstrutiva em pacientes com edema agudo de pulmão de origem claramente não definida.

2.2 Objetivos secundários

- Explorar a acurácia da troponina por meio da curva ROC na determinação da doença coronária obstrutiva em pacientes com edema agudo de pulmão claramente não definido.
- Descrever a frequência de indicação de revascularização em pacientes que realizam coronariografia após EAP de origem indeterminada e quais foram as revascularizações.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A dispneia é o principal sintoma da IC e, no EAP, é, geralmente, muito intensa. O diagnóstico diferencial de dispneia no departamento de emergência é amplo, mas as principais doenças a serem excluídas pela gravidade e risco de morte são IC, a síndrome coronariana aguda (SCA) e a embolia pulmonar⁽¹⁶⁾. Essas causas podem, contudo, coexistir.

A IC aguda ocorreu em 13% dos pacientes na vigência de uma síndrome coronariana aguda (SCA), como demonstrado no registro GRACE⁽¹⁷⁾. A associação entre SCA e dispneia resultou em uma maior mortalidade hospitalar (12% x 2,9% $p < 0,0001$), assim como na mortalidade seis meses após (8,5 x 2,8% $p < 0,001$). Definiu-se a SCA a partir da identificação de sintomas consistentes com isquemia aguda e, no mínimo, um dos seguintes fatores: 1) ECG com alteração isquêmica aguda; 2) aumento progressivo dos marcadores cardíacos; e/ou 3) documentação de doença coronariana. Considerou-se como sintoma típico de SCA a presença da dor torácica e, como atípico, a ausência dessa dor. A apresentação da SCA por outros sintomas, sem dor torácica, ocorreu em 8,4% dos casos e, em termos de frequência, teve a seguinte distribuição: dispneia (49%), sudorese (26%), náuseas ou vômitos (24%) e síncope (19%).

Em um registro brasileiro de um único centro, Santos e cols.⁽¹⁸⁾, avaliando sintomas, diagnósticos finais e tratamento da SCA, consideraram a dispneia e a síncope como apresentação de SCA em 0,2%. Definiram como sintomas de SCA a suspeita clínica da etiologia isquêmica, sem, entretanto, estabelecerem critérios. O EAP também foi avaliado como dispneia e incluído nessa análise.

Em um estudo com 216 pacientes admitidos com EAP e de forma prospectiva, constatou-se que 185 tinham doença da artéria coronária (DAC). A DAC foi definida pelos seguintes critérios: a) evidência de prévio infarto (presença de onda Q em duas derivações contíguas, enzimas cardíacas duas vezes acima do valor de referência, ou defeito segmentar fixo em exames prévios); b) evidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) com aumento da CKMB duas vezes acima do valor

de referência, com, ou sem, alteração do eletrocardiograma (ECG); c) dor torácica com alteração transitória do segmento ST ou onda T, obstrução coronária > 70% em um vaso epicárdico; ou d) cintilografia miocárdica evidenciando déficit segmentar reversível. Baseando-se no critério enzimático descrito acima, verificou-se que 146 (68%) apresentaram IAM, 109 realizaram angiografia coronária, 91% tinham lesões multiarteriais e 32% tinham o tronco da coronária esquerda⁽¹³⁾.

Neste estudo, vê-se a grande associação entre EAP e doença arterial coronária, e entre EAP e IAM. Se o EAP é uma das apresentações clínicas da insuficiência cardíaca (IC) e, sendo a cardiopatia isquêmica a principal etiologia da IC, o EAP deveria ter etiologias comuns e prevalência semelhantes à IC. Entretanto a alta prevalência de IAM atribuído ao EAP provavelmente se deveu ao critério adotado do aumento da CKMB e ao sintoma dispneia isoladamente, como já citado⁽¹⁷⁾, ser uma apresentação incomum da SCA.

A avaliação criteriosa para identificação da isquemia no ECG é necessária, porque a elevação de troponina, um biomarcador de injúria miocárdica, ocorre em diversas condições agudas, incluindo a IC, sem considerar a etiologia. Portanto, esse marcador não é confiável para o diagnóstico de SCA na vigência do EAP⁽¹⁹⁾.

O tratamento clássico dessa grave síndrome consiste em diurético venoso vasodilatador, venoso e sublingual, e oxigenioterapia. Os diuréticos começaram a ser ministrados no EAP em 1967⁽²⁰⁾. São drogas ainda classicamente utilizadas no tratamento da IC aguda, apesar da falta de evidência do melhor modo de administração delas e da implicação na mortalidade⁽²¹⁾. Pela gravidade do EAP, a administração venosa é a prescrição rotineira.

A radiografia de tórax é considerada por muitos autores como critério para definir o EAP. A congestão venopulmonar capilar e o edema intersticial são os achados mais específicos. Entretanto, em 20% dos casos de IC aguda, a radiografia do tórax é próxima do normal^(5,6,22). É útil no diagnóstico diferencial da dispnéia.

A troponina é uma proteína do músculo cardíaco e sua liberação na circulação sanguínea ocorre quando há injúria miocárdica. Tem sido o marcador de

necrose recomendado para a definição de necrose miocárdica no IAM, mas sua consideração nesse cenário deve se dar apenas quando há sintomas clínicos evidentes de isquemia miocárdica⁽²³⁾.

O biomarcador natriurético tipo B (BNP) ou seu precursor N-terminal pro-BNP (NT- pro-BNP) têm se mostrado úteis na avaliação de dispneia. Sobretudo quando a etiologia é incerta e quando analisado como uma variável contínua, o NT pro-BNP incrementou o modelo preditor para o diagnóstico de IC aguda⁽²⁴⁾.

Esse marcador tem apresentado melhor *performance* no diagnóstico da IC aguda que a radiografia de tórax. Entretanto, qualquer situação que provoque o estiramento da fibra miocárdica pode ocasionar seu aumento, sem necessariamente representar uma insuficiência cardíaca aguda, a exemplo da síndrome coronariana aguda e do estiramento da fibra miocárdica do ventrículo direito, causado pela hipertensão pulmonar ou embolia pulmonar. Idade, sexo, peso e função renal podem alterar os valores de referência⁽²⁵⁾. Pacientes com IC e função cardíaca normal (ICFEN) têm níveis desse marcador menores em decorrência do raio menor do ventrículo esquerdo. Isso sugere que os valores de referência podem variar de acordo com o tipo da função ventricular esquerda⁽²⁶⁾.

O eletrocardiograma (ECG) não é capaz de fornecer o diagnóstico etiológico da insuficiência cardíaca, mas pode sugerir a causa dela e/ou a sua precipitação. A fibrilação atrial é o achado eletrocardiográfico com maior *likelihood ratio* (LR), ou razão de probabilidade positiva para IC, sendo seu valor 3,8 (IC 95% 1,7-8,8), seguida de novas alterações das ondas T, LR=3,0 (IC 95% 1,7-5,3)⁽²⁷⁾. Uma LR acima de 10 é considerada como de grande incremento ao diagnóstico.

Atualmente, o ECG e a avaliação das troponinas cardíacas (Tnc) são as principais ferramentas diagnósticas mediante a avaliação clínica dos sintomas sugestivos da síndrome coronariana aguda (SCA). Nessa síndrome, não terá valor qualquer medida isolada, devido à falta de especificidade encontrada nas três variáveis: clínica, ECG e Tnc. Várias outras condições cardíacas, além do infarto agudo do miocárdio (IAM), e não cardíacas podem causar desvio do segmento ST, como: pericardite, hipertrofia ventricular esquerda e bloqueio de ramo esquerdo,

síndrome de Brugada e o padrão de repolarização precoce. A hipertrofia ventricular esquerda foi considerada o principal fator de confusão na interpretação do supra de ST para diagnóstico de IAM⁽²⁸⁾. Apesar da baixa sensibilidade e especificidade, o ECG é a principal ferramenta no diagnóstico do IAM com supra de ST (IAMCSST).

Conforme o processo patológico envolvido, o IAM é classificado em cinco tipos: o tipo 1 (espontâneo) decorre da instabilidade da placa aterosclerótica e a extensão da doença aterosclerótica pode variar de severa a ausente; o tipo 2 é o IAM, consequência do desequilíbrio entre o fornecimento de oxigênio e a demanda de oxigênio, como espasmo coronariano, disfunção endotelial, taqui ou bradiarritmia, anemia, insuficiência respiratória, hipotensão e hipertensão; o tipo 3 é considerado quando há sintomas sugestivos e alterações de ECG compatíveis com isquemia e a morte ocorreu antes da avaliação conclusiva dos biomarcadores; o tipo 4 relaciona-se à intervenção percutânea; e o tipo 5 associa-se à intervenção cirúrgica de revascularização⁽²³⁾.

Conforme a apresentação eletrocardiográfica e positividade dos marcadores de necrose miocárdica, a SCA é classificada em: IAM com supra de ST (IAMCSST), quando há supra e alteração da Tnc; IAM sem supra de ST (IAMSSST), quando há alteração da Tnc e no ECG não há supra de ST; e angina instável, quando não há positividade da Tnc e o ECG está variando de normal a alterações do segmento ST, como infra de ST ou T negativa. Essas alterações no ECG também são vistas no IAMSSST. Portanto, o diagnóstico de IAM é baseado em quadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica, marcadores de necrose miocárdica e ECG, como será descrito abaixo⁽²³⁾.

De acordo com as diretrizes das Sociedades Europeia, Americana e Brasileira^(29,30,31), uma imediata revascularização da artéria envolvida com o IAM deverá ser feita em pacientes com persistente elevação do segmento ST, assumindo a existência de um quadro clínico compatível com SCA. No IAMSSST, o manuseio é baseado na estratificação de risco e a intervenção percutânea é recomendada em até 72 horas após o evento. O supra de ST pode ser causado por outras condições, como referido acima, e permanecer após o IAM, sendo, portanto, uma importante causa de interpretação errônea, quando não há o ECG prévio para comparação.

O desenvolvimento de biomarcadores de alta sensibilidade e especificidade, como as Tnc I e T, resultou em uma revolução no diagnóstico do IAM e na sua redefinição pela Sociedade Europeia de Cardiologia, pelo Colégio Americano de Cardiologia e pela Federação Mundial de Saúde em 2000⁽³²⁾ e, posteriormente, em 2007⁽³³⁾ e em 2012⁽²³⁾. Desde essa redefinição do IAM, a Tnc vem sendo o marcador de necrose recomendado para o diagnóstico de IAM em substituição à isoenzima MB da creatinoquinase (CK-MB).

De acordo com a terceira definição de IAM⁽²³⁾, o diagnóstico de IAM deve ser feito quando há evidência de necrose miocárdica em um contexto clínico compatível com isquemia aguda, caso ocorra(m):

- (1) a detecção de um aumento e ou queda de um marcador de necrose miocárdica, preferencialmente a troponina acima do percentil 99 da URL (*unit reference limit*), com evidência de isquemia miocárdica, definida a partir de um dos seguintes critérios: (a) sintomas clínicos de isquemia; (b) alteração de ECG compatível com uma nova isquemia – alteração do segmento ST ou um novo bloqueio de ramo esquerdo; (c) desenvolvimento de novas ondas Q no ECG; e/ou (d) exame de imagem que revele nova perda da viabilidade miocárdica ou novo déficit da contratilidade miocárdica;
- (2) morte súbita cardíaca, habitualmente precedida por sintomas de isquemia miocárdica e acompanhada de alteração de ECG (supradesnível e ou novo bloqueio de ramo esquerdo), com visualização de trombo na coronária durante a angiografia coronária ou na autópsia, mas morte ocorrida antes da elevação do marcador de necrose miocárdica;
- (3) aumento da troponina acima do valor considerado normal após a intervenção percutânea – por convenção, aumento de três vezes acima do normal;
- (4) elevação da troponina acima do valor considerado normal após cirurgia de revascularização miocárdica – por convenção, de cinco vezes acima do normal –, acompanhado de aparecimento de novas ondas Q ou de novo

bloqueio de ramo esquerdo, ou de evidência, durante o cateterismo cardíaco, de uma nova oclusão de uma artéria nativa, ou de um enxerto, ou ainda de detecção, em exame de imagem, de nova perda da viabilidade miocárdica; ou

(5) achados patológicos de infarto agudo do miocárdio.

Os sintomas de isquemia identificados a partir da terceira definição são as diversas combinações de desconforto torácico, extremidade superior, mandíbula ou epigástrico com exercício ou repouso, ou os equivalentes isquêmicos, como dispneia ou fadiga. O desconforto torácico dura no mínimo 20', não é localizado, ou seja, é difuso, não é posicional nem afetado pela movimentação da região, podendo ser acompanhado de sudorese, náuseas ou síncope. Ressalta-se a falta de especificidade dos sintomas e a possibilidade de diagnóstico errôneo atribuído a doenças gastrointestinais, neurológicas, pulmonares e musculoesqueléticas. O IAM pode ocorrer com sintomas atípicos, como palpitações, ou apresentar-se como parada cardíaca e até sem sintomas. As mulheres, os idosos, os diabéticos, as pessoas no pós-operatório e ou os criticamente doentes apresentam mais sintomas atípicos.

Como já referido, a dor torácica é o principal sintoma da DAC, mas outros sintomas – como dispneia, fadiga e palpitações – são também manifestações dessa patologia, designados, nesse cenário, de equivalente anginoso. São sintomas inespecíficos e relacionados tanto a outras causas cardíacas como a não cardíacas. Em uma coorte de 9 anos, 17.991 pacientes sem cardiomiopatia ou valvulopatia foram encaminhados à cintilografia miocárdica de perfusão em repouso e estresse para avaliação de dor torácica anginosa, angina atípica, dispneia e sem sintomas. A dispneia no modelo multivariado foi o maior preditor de morte de causas cardíacas razão de chance de 1,9 (IC 95% 1,5 a 2,4)⁽³⁴⁾.

Taniguchi e cols. ⁽³⁵⁾ postularam que o EAP associado ao IAM não tinha relação com a extensão da doença coronária. Assim, demonstraram que, entre 58 pacientes com IAM anterosseptal, 24 tinham EAP. Não houve diferença entre idade, sexo, tempo de tratamento, extensão da doença coronária, diabetes ou tabagismo no grupo com IAM anterosseptal e sem EAP – 34 pacientes –, entretanto, a

hipertensão arterial sistêmica e o espessamento da parede (≥ 11 mm) foram mais frequentes na população de IAM anterossseptal com EAP, com diferença estatística e valor de p respectivamente de $\leq 0,001$ e $< 0,05$. Dessa forma, o EAP associado a DAC parece estar mais relacionado à morfologia do ventrículo esquerdo.

A recomendação para revascularização na cardiopatia isquêmica – seja cirúrgica, seja por via percutânea – baseia-se em opinião de especialistas ou em estudos prévios à terapêutica atual da doença. Ela é recomendada quando há lesão $> 50\%$ de tronco de coronária esquerda ou equivalente em pacientes que estejam recebendo terapia otimizada para doença em questão⁽³⁶⁾. Todavia, a realização rotineira da angiografia coronária, na maioria dos pacientes com EAP, necessita ser melhor avaliada em um ensaio clínico randomizado, mesmo reconhecendo-se a alta prevalência da cardiopatia isquêmica. Até o presente, o julgamento clínico indica o tratamento invasivo da DAC na presença de angina do peito de difícil controle ou de diabetes em pacientes com DAC e anatomia coronária favorável. Nesse grupo, dá-se preferência ao tratamento cirúrgico⁽³⁷⁾.

A CK-MB foi substituída pela troponina como o marcador de necrose miocárdica no IAM desde a primeira definição universal dessa condição. Considerando que a Tnc é um marcador de injúria cardíaca e não apenas de isquemia cardíaca, e que em muitos casos há uma alta probabilidade de doença aterosclerótica associada, não necessariamente uma isquemia aguda, somente sintomas clínicos e avaliações subsequentes podem esclarecer a causa do aumento da Tnc, que são diversas, como se pode ver no Quadro 1 abaixo⁽²³⁾. Assim, não é possível definir-se IAM associado ao EAP, como foi apontado por alguns autores^(11,13), mesmo sabendo-se da sua alta prevalência entre IAM e a doença da artéria coronária.

Quadro 1 - Aumento da Troponina Cardíaca na ausência de uma doença cardíaca isquêmica

1) Dano provocado por isquemia miocárdica secundária (IAM tipo 2)
Taquiarritmia ou bradiarritmia
Dissecção de aorta
Hipertensão ou hipotensão, como choque hemorrágico ou emergência hipertensiva
Valvulopatia aórtica grave
Insuficiência cardíaca aguda e crônica com, ou sem, doença coronária significativa
Cardiomiopatia hipertrófica
Vasculite coronária, como lúpus eritematoso sistêmico, doença de Kawasaki
Disfunção endotelial sem doença coronariana obstrutiva (uso de cocaína, p.ex.)
2) Dano não relatado à isquemia miocárdica
Contusão cardíaca
Incisão cirúrgica
Procedimento por radiofrequência ou ablação
Rabdomiólise com envolvimento cardíaco
Miocardite
Agentes cardiotóxicos, como antracíclicos, herceptina, intoxicação por monóxido de carbono
Queimaduras acima de 30% da superfície corpórea
3) Grupo indeterminado ou multifatorial
Síndrome do balonamento apical
Embolia pulmonar severa ou hipertensão pulmonar
Cardiomiopatia periparto
Insuficiência Renal
Doença neurológica aguda como: acidente vascular cerebral, trauma
Doenças infiltrativas, como amiloidose, sarcoidose
Exercício extremo
Sépsis
Insuficiência respiratória aguda
Desfibrilação frequente

O tempo do pico e a duração da resposta da troponina dependem do mecanismo da injúria, da dose e frequência de administração do teste. Uma avaliação pré-analítica do método utilizado em cada instituição deverá ser feita pelo seu corpo clínico. Recomenda-se, consensualmente, que o valor da troponina

representado pela injúria miocárdica seja o valor acima do percentil 99 de pessoas saudáveis e que o coeficiente de variação seja $< 10\%$.

A troponina (Tn) é uma proteína do fino filamento do músculo estriado cardíaco e esquelético. O complexo troponina é constituído por três distintas proteínas, cada uma participando do processo da regulação da excitação-contração da fibra muscular. Esse complexo é composto da TnI, TnT e TnC. A TnC é expressa geneticamente no músculo esquelético e a TnI e a TnT são específicas do músculo cardíaco, sendo designadas de troponinas cardíacas – Tnc. Normalmente, são indetectáveis na circulação e, quando são liberadas do músculo cardíaco, representam um sinal de injúria cardíaca. Qualquer tipo de injúria – não necessariamente a isquêmica –, como referido acima, pode causar a detecção sérica da Tnc, como a Tnc-I e a Tnc-T. Novos ensaios laboratoriais têm permitido maior precisão para a detecção da Tnc desde sua introdução na década de 1990⁽³⁸⁾, quando passou a ser utilizada como marcador de risco na SCA e como o marcador de necrose, a partir da primeira definição universal de IAM, que ocorreu em 2000⁽³⁰⁾.

Apesar da rapidez e sensibilidade diagnósticas da troponina no IAM, as diversas condições envolvidas no seu aumento podem produzir um “overdiagnosis” do IAM e, dentre as consequências nefastas que o tratamento pode causar, está o sangramento, além das complicações da coronariografia. Tudo isso, porém, pode ser compensado pelo benefício que causa na vigência do diagnóstico de IAM, quando essas consequências são evitadas.

Alcalai e cols.⁽³⁹⁾ estabeleceram preditores para auxiliar o médico a estimar a probabilidade pós-teste de SCA em pacientes admitidos consecutivamente em dois centros e com troponina positiva (aumento e ou queda) em 635 pacientes. O diagnóstico de SCA foi considerado a partir da presença de dor torácica ou dispneia, ou ainda de sintomas, como alteração de ECG (supra ou infra de ST ou novas ondas Q) e evidência de doença coronária na angiocoronariografia. O diagnóstico de SCA foi feito em 53%, considerando-se essas variáveis. As variáveis predictoras para a SCA foram idade entre 40-70 anos, antecedente de hipertensão, doença isquêmica do coração e creatinina normal. Portanto, a interpretação de uma troponina positiva

deve ser atrelada aos sintomas mais clássicos de cada patologia e associada a outros preditores que podem melhorar o diagnóstico.

Em um editorial, Lozano⁽⁴⁰⁾ tece comentários sobre a preocupação com o aumento do índice de diagnóstico do IAM com a Tnc-hs e as consequências do tratamento. Faz uma crítica aos estudos com os novos tienopiridínicos e ao tipo de desfecho utilizado nos estudos que recomendam seu emprego: o desfecho composto de morte e IAM. Entretanto, quando o desfecho morte foi analisado isoladamente, não houve redução de IAM. Como os estudos analisados foram ensaios clínicos randomizados, questiona-se: qual seria a razão de ocorrer um maior aumento do índice de IAM no grupo que não recebeu a intervenção, mas no qual não houve o aumento de morte?

Contrariando o exposto acima, uma coorte retrospectiva de 10 anos, após a introdução da troponina como marcador de necrose no IAM, verificou-se que, apesar do crescimento do percentual de diagnóstico do IAM – em torno de 25% –, no grupo IAM troponina positiva houve mais mortes que no grupo que considerou a CKMB como o marcador de necrose após alguns ajustes das características basais. As variáveis independentes de morte foram: escore de GRACE >148, hipertensão, antecedente de revascularização miocárdica e o aumento e/ou queda da troponina. Entretanto, o grupo troponina positiva, que fez intervenção percutânea ou revascularização miocárdica, teve 40% de redução de morte, não devendo, portanto, o aumento da mortalidade ter sido secundário à intervenção no grupo troponina, como se poderia imaginar⁽⁴¹⁾.

Morrow e cols.⁽⁴²⁾ avaliaram 1.821 pacientes que foram randomizados para intervenção coronariana na SCA e com troponina I e T positivas e constataram que, no grupo da intervenção precoce coronariana, o desfecho morte associado a IAM foi reduzido, mas, como registrado por Lozano⁽⁴⁰⁾, quando se analisou isoladamente o desfecho morte, não se verificou redução.

Os biomarcadores têm sido recomendados para incrementar a probabilidade pré-teste de uma doença, entretanto devem ser solicitados quando realmente os mesmos têm a capacidade de uma boa discriminação. Aceita-se como regra que,

quando a área sobre a curva é acima de 70%, o teste tem uma boa *performance* e, quando é acima de 90%, tem uma excelente *performance*. Em um estudo em 301 pacientes admitidos com dispneia, idade média de 61 anos (± 18), os biomarcadores BNP, troponina e d-dímero foram observados com o objetivo de avaliar-se se havia, ou não, incremento nos principais diagnósticos relacionados à dispneia e morte, como a insuficiência cardíaca, o infarto agudo do miocárdio e a embolia pulmonar. O incremento na sensibilidade para qualquer desses diagnósticos passou de 65% para 70%, ou seja, uma diferença de 5% (IC 95% -1,1 a 11%), mas sem significância estatística, ou seja, os biomarcadores, nesse estudo, não aumentaram a probabilidade pós-teste desses diagnósticos⁽¹⁶⁾.

Os ensaios de primeira geração da Tnc permitiam sua detecção em 4-12h do início da injúria miocárdica, o pico entre 12 a 48h, a área sobre a curva – *receiver operating characteristic curve* – ROC foi similar a CK-MB. A curva ROC é um gráfico que expressa a sensibilidade contra 1- especificidade e é utilizada para avaliar a *performance* de um teste. Os novos ensaios da Tnc ultrasensível (Tnc-hs) proporcionam mais que 90% de sensibilidade para o diagnóstico de IAM dentro de 2h de apresentação dos sintomas. A partir dos novos ensaios da troponina, possibilitando-se a detecção da troponina a valores 10 vezes menores e aumentando-se a sensibilidade nas primeiras 2 ou 3 horas da admissão, verificou-se que cresceu a capacidade de afastar ou diagnosticar o IAM e que foi maior a possibilidade de alta precoce⁽⁴³⁾.

Novos quatro ensaios da Tnc-hs foram avaliados na acurácia diagnóstica do IAM. A área sobre a curva (AUC) foi de 0,96 Tnc-I (IC 95% 0,94-0,98) – laboratório Abbott-Architect; 0,96 Tnc-T (IC 0,94-0,98) e Tnc-I 0,94 (IC 95% 0,92-0,97) – laboratório Roche e 0,96 (IC 95% 0,94-0,98) – laboratório Siemens 0,90 (IC 0,86-0,94) $p < 0,001$ em relação aos ensaios convencionais. Como é de se esperar, devido ao aumento da sensibilidade dos novos ensaios, o diagnóstico de angina instável foi menor, entretanto o de dor torácica cardíaca por outras causas foi similar, mas significativamente maior entre causas não cardíacas de dor torácica. Portanto, a acurácia para diferenciar angina instável de causas de dor torácica não cardíaca foi entre baixa e moderada, com diferentes AUC entre os ensaios: Abbott–Architect Troponin I, 0.65 (IC 95% 0.59 a 0.71); Roche Tnc-hs T 0.76 (IC 95% 0.71 a 0.81) e

para o Roche Tnc-hs I 0.56 (IC 95% 0.50 a 0.63). Por conta do aumento da sensibilidade para o diagnóstico precoce de IAM, o julgamento clínico em discriminar outros diagnósticos, como miocardite e insuficiência cardíaca, permanece um desafio na prática clínica. Pacientes com elevação não trombotica da troponina devem ter a causa do aumento da troponina identificada e não devem ser tratados com terapia antiplaquetária e antitrombótica, assim como não devem se submeter a angiografia coronária. Dessa forma, são necessárias novas pesquisas para identificar novos marcadores a fim de diferenciar-se a isquemia miocárdica da necrose miocárdica, o que é ainda um enorme desafio na prática clínica⁽⁴⁴⁾.

O objetivo principal dos novos ensaios da Tnc-hs é agilizar o diagnóstico e a terapêutica a ser tomada de forma precoce, reduzindo-se a superlotação dos ambientes de emergência, mas as implicações do diagnóstico precoce necessitam ser melhor avaliadas. Independentemente de o ensaio ser, ou não, ultrasensível, a positividade desse marcador necessita ser contextualizada no cenário clínico e as devidas causas do seu aumento precisam ser reconhecidas com o objetivo de evitar-se o “overdiagnosis” de uma síndrome coronariana aguda.

A distribuição da Tnc-hs I e Tnc-hs T, em pacientes com doença coronariana estável, foi avaliada em 3.623 pacientes e valores iguais ou acima da referência do ensaio utilizado (1,2 pg/l) foram encontrados em 98,5% dos casos. Uma pequena proporção de pacientes tinha valores maiores para a população geral e sexo para Tnc-hs I (2,9%) em relação a Tnc-hs T (10,9%) – respectivamente da Tnc-hs I e Tnc-hs T para mulher e homem de 15,6 pg/l e 34,2 pg/l e 14,2 pg/l e 10 pg/l⁽⁴⁵⁾. Torna-se evidente, então, que a avaliação da troponina isoladamente para o diagnóstico de IAM não é possível por ser também detectada em doença coronariana crônica estável. Valores acima da referência no ensaio convencional da Tnc-T ocorreu em menos de 1% dos pacientes da população geral.

Os marcadores de necrose miocárdica não devem ser utilizados com a finalidade diagnóstica em pacientes com SCA com elevação do segmento ST, e não se devem aguardar seus resultados para iniciar-se o tratamento dos pacientes⁽⁴⁶⁾. Como referido acima, esse tipo de infarto agudo do miocárdio não causa dificuldade diagnóstica pelo caráter evolutivo e característico do padrão eletrocardiográfico.

Um estudo demonstrou que menos que 30% dos pacientes com aumento da troponina tinham IAM⁽⁴⁷⁾. Isso reforça a importância da necessidade de reconhecimento das causas de seu aumento, evidenciando que, nesse estudo, 2/3 da elevação da troponina não decorre do IAM.

A falta de especificidade da troponina e dos sintomas para o diagnóstico de IAM fazem esse marcador necessitar ser devidamente interpretado com o objetivo de evitarem-se erros diagnósticos e as consequências tanto da falta como do excesso de diagnóstico.

Recomenda-se que, na vigência de dor torácica, se a primeira dosagem da Tnc-hs for normal, a segunda solicitação deve ocorrer em 3 horas e, caso haja aumento $\geq 50\%$, o diagnóstico de IAM pode ser confirmado – incremento $\geq 20\%$ também foi sugerido para firmar esse diagnóstico. Dessa forma, alterações mínimas da troponina, $< 20\%$ do valor normal, são consideradas suficientes para afastar IAM, quando a situação clínica é clara e a probabilidade pré-teste é baixa para SCA⁽⁴⁸⁾. Entretanto, incrementos absolutos têm área sobre a curva com melhor *performance*, como pode ser visto a seguir.

Haaf e cols.⁽⁴⁹⁾ analisaram o comportamento da Tnc-hs em 887 pacientes atendidos consecutivamente em uma emergência, com menos de 12 horas de sintomas sugestivos de IAM (dor torácica). A troponina foi feita na admissão e uma hora depois. A interpretação era feita por dois cardiologistas independentes. O critério de IAM baseou-se em aumento ou queda da troponina dentro da recomendação universal do valor acima do percentil 99 e o coeficiente de variação de 10%. A angiografia coronariana era realizada pelo julgamento de cada médico assistente em pacientes com IAM e angina – 73% e 60%, respectivamente. Se a troponina atendesse ao critério acima e não houvesse obstrução coronária, a causa da dor torácica era classificada como cardíaca não coronariana. Dos 887 pacientes, 15% eram IAM; 14%, causa cardíaca não coronariana; 14%, angina instável; 49%, causa não cardíaca; e 8%, causa desconhecida de dor torácica. O valor absoluto entre cada dosagem de 0,005 ng/ml foi o valor capaz de diferenciar IAM da dor torácica não coronariana.

A cinética da Tnc-hs (ensaio COBAS E411 Roche), no contexto da dor torácica, na sala de emergência, foi avaliada inicialmente com o objetivo de tentar-se diferenciar a dor torácica cardíaca não coronariana da coronariana. O IAMCSST e o bloqueio de ramo esquerdo foram excluídos. A definição de IAMSSST utilizada foi o aumento e/ou a queda da troponina com evidência de isquemia miocárdica, conforme a segunda definição universal de IAM. Verificou-se, dentre os 784 pacientes atendidos em um único centro os diagnósticos, o seguinte: IAMSSST, 165 pacientes (19,1%); angina instável, 177 (20,5%); causas não coronarianas, 442 (51,2%). Dentre as causas não coronarianas, foram identificadas as seguintes: outras causas cardíacas, 152 pacientes (34,4%); etiologia extracardíaca, 159 pacientes (36%); e causas incertas, 131 pacientes (29,6%). As características demográficas entre os grupos – dor torácica por SCA e não SCA – diferiram entre si para o grupo da SCA em relação ao sexo, à média do NT-proBNP, à taxa de filtração glomerular, à história de doença coronariana, à doença de três vasos e à intervenção percutânea. Esse trabalho revelou, a partir da análise sobre a curva (AUC), que valores absolutos de troponina $\geq 0,0092$ ng/ml, dentro das 6 horas iniciais de admissão, tiveram valores discriminatórios melhores (0,898) que valores relativos, com o aumento $\geq 20\%$, como previamente proposto no diagnóstico da SCA. A sensibilidade foi de 89,7% e a especificidade, de 74,8%⁽⁵⁰⁾.

Constatou-se que quanto maior o valor da troponina, maior a probabilidade de IAM⁽⁵¹⁾. Contudo, não há uma definição numérica clara para a distinção entre os dois tipos – IAM tipo 1 e o tipo 2 –, os quais podem ocorrer independentes ou associados. Considerar o que outros autores descreveram^(11,13), o EAP como um marcador de necrose miocárdica positiva, seja CKMB ou troponina, sendo uma expressão clínica de SCA, pode gerar maior custo e risco, tanto por conta da maior solicitação do cateterismo cardíaco como devido ao maior tempo de hospitalização.

Mais recentemente, Mueller e cols.⁽⁵²⁾ avaliaram o valor da troponina sensível em 1.282 pacientes que se apresentaram com sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio com menos de 6 horas. O desfecho primário foi afastar ou confirmar o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, com duas dosagens de troponina, medida na admissão e uma hora após. Morte em 30 dias e em um ano foi o desfecho secundário. A troponina utilizada foi do laboratório Roche, os valores basais da

troponina <12 ng/l e incremento < 3 ng/l foram usados para afastar o diagnóstico e valores maior que 4 vezes o basal, ou seja, ≥ 52 , ou um incremento de 5 ng/l como diagnóstico de IAM. A zona de observação considerou os valores intermediários entre a inclusão e a exclusão e IAM. Após o julgamento de dois cardiologistas, em 813 pacientes (63,4%), foi descartado o diagnóstico de IAM; 184 (14,4%) foram diagnosticados como IAM; e 285 (22,2%) permaneceram na zona de observação, o que configura uma sensibilidade de descartar pacientes com IAM de 97% (IC 95% 93,3-98,6) e uma especificidade de incluir pacientes com IAM de 96% (IC 95% 94,7-97,1). A área sob a curva, comparando-se a troponina basal com o incremento absoluto, foi de 0,95 (IC 95% 0,93-0,97) em relação aos valores absolutos, que foi de 0,91 (IC 95% 0,88-0,93). A mortalidade em 30 e 365 dias nos grupos incluídos como IAM, nos excluídos como IAM e a zona de observação foram respectivamente de 2,7 e 8,9%, 0,1 e 0,7%, 0,7 e 9,6%. As mortes no grupo do IAM devido à causa cardíaca ocorreram em 50% dos casos e, na zona de observação, as causas foram não cardíacas.

Em 30%, numa amostra de 60 pacientes portadores de IC classe I-II, a Tnc-T foi detectada acima do valor de referência – Laboratório Roche (0,014 ng/ml). Valores mais altos foram encontrados em homens e nos portadores de cardiopatia isquêmica⁽⁵³⁾, corroborando a ideia de que a própria doença coronariana estável é uma causa de troponina positiva. Várias hipóteses têm sido consideradas para justificar o aumento da Tnc na IC, como a isquemia subendocárdica, decorrente de um distúrbio entre o suprimento e a demanda de oxigênio. O IAM tipo 2 ou o uso das drogas para o tratamento da IC descompensada têm sido postulados, mas o verdadeiro mecanismo na ausência de SCA permanece incerto. Além do mais, a variação biológica da troponina precisa ser melhor definida, o que será útil para identificar o aumento dela por doença aguda ou crônica^(47,51).

Kociol e cols.⁽⁵⁴⁾ sugeriram a angiografia coronária para essa diferenciação, entretanto, como incrementá-la se principal causa da IC é a doença coronária obstrutiva? Portanto, a única forma de ter-se a certeza de que o aumento da troponina se deve a um evento coronariano agudo, seria identificar-se, na angiografia coronária, um trombo dentro da coronária e constatar-se uma correlação entre os achados eletrocardiográficos e a artéria culpada. Os mesmos autores

recomendam também que a troponina seja solicitada para todos os pacientes com IC descompensada – devido ao seu valor prognóstico nessa síndrome –, mesmo em níveis mais baixos, por ser independente de outras variáveis, como hipotensão, sexo, idade e outros achados do exame físico.

Em um estudo em 35 pacientes com IC descompensada, observou-se que, quando o aumento da troponina se associava ao do BNP, havia pior evolução e, em 30% dos pacientes, a Tnc não se encontrava elevada, diferente do BNP. Isso revela que a Tnc na IC descompensada é mais fator prognóstico que diagnóstico⁽⁵⁵⁾. Entretanto há que se ressaltar que o pequeno tamanho da amostra deve ser considerado na validade dessas informações.

A maioria dos estudos que definiram a intervenção percutânea como o melhor tratamento na vigência de uma SCA – a exemplo dos estudos TIMI IIIB⁽⁵⁶⁾, VANQWISH⁽⁵⁷⁾, FRISC-II⁽⁵⁸⁾, RITA 3⁽⁵⁹⁾, TACTICS⁽⁶⁰⁾, ISAAR-COOL⁽⁶¹⁾, ICTUS⁽⁶²⁾ e TIMACS⁽⁶³⁾ – apontaram a inclusão do sintoma de dor torácica sugestiva de isquemia miocárdica nas últimas 24h da admissão com marcadores de necrose miocárdica positivos e/ou alteração de eletrocardiograma compatível com isquemia – infradesnível de ST novo ou onda T negativa ≥ 2 ou 3mm. Nesses estudos, não há referência à inclusão de EAP como critério clínico. Portanto, para considerarem-se pacientes com EAP e marcador positivo como uma SCA e tratá-los com drogas antiplaquetárias e intervenção percutânea, seria necessário um desenho de estudo que respondesse efetivamente a essa questão.

Incrementando a confusão diagnóstica, a alteração eletrocardiográfica – como acentuada inversão da onda T e o aumento do intervalo QT – ocorreu na vigência do EAP, sem representar um evento coronariano agudo, em que a doença obstrutiva foi afastada, como avaliado em uma série de casos com 9 pacientes⁽⁶⁴⁾.

Pelo exposto, observa-se que o diagnóstico de IAM é sujeito a equívocos devido à falta de especificidade do quadro clínico, das alterações do eletrocardiograma e da troponina. Considerando-se a dispneia como uma apresentação da isquemia miocárdica, conforme registro de GRACE⁽¹⁷⁾ e Thygesen e cols.⁽²³⁾, e reconhecendo-se que a dor torácica pode ser uma expressão de outras

doenças cardiológicas agudas, vê-se que a definição de EAP precipitado por uma placa aterosclerótica instável é praticamente impossível, exceto no IAMCSST, em que o ECG tem uma evolução característica.

A prevalência da doença coronária obstrutiva no EAP e seus possíveis preditores nessa condição clínica serão avaliadas no presente estudo. Evidenciando-se as possíveis variáveis no EAP relacionadas à doença arterial obstrutiva, um caminho de investigação poderá ser adotado com maior probabilidade de certeza. Dessa forma, se evitará a interpretação de dados isolados, como a troponina, para definir-se a solicitação de uma cinecoronariografia nos pacientes que se apresentam no departamento de emergência com essa associação. Portanto, um excesso de diagnóstico de IAM e as consequências do tratamento deverão ser minimizados e um julgamento clínico mais eficaz será necessário para a avaliação dos casos em que há verdadeiramente a associação entre EAP e doença coronária obstrutiva, e entre EAP e síndrome coronária aguda.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, de caráter diagnóstico e coleta de dados prospectiva.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (Procape), que pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e é especializado no atendimento cardiológico exclusivo. No período de maio de 2013 a junho de 2014, a emergência cardiológica teve um atendimento médio de 2.322 pacientes/mês. Essa unidade de emergência é considerada a terceira maior emergência cardiológica do Brasil e a maior do Nordeste.

4.3 Seleção da amostra

4.3.1 População acessível

Foram analisados pacientes admitidos de forma consecutiva, no período de maio 2013 a junho de 2014, com diagnóstico de Edema Agudo de Pulmão (EAP). Após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública, conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde com CAAE nº 05503912.6.0000.5544 (Anexo 1), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) foi assinado por todos os pacientes admitidos com EAP na guia de autorização de internamento hospitalar (AIH) que aceitaram participar da pesquisa. A revisão da história clínica e o exame físico foram realizados, após a melhora do quadro, por membros da equipe do projeto da pesquisa para avaliar se havia concordância com o diagnóstico da admissão emitido pelo médico plantonista e pela equipe de pesquisa.

4.3.2 População alvo

No período de maio de 2013 a junho de 2014, 256 pacientes foram admitidos na Emergência Cardiológica do Procape com o diagnóstico de EAP. Dentre eles, 152 participaram do estudo e os demais, 104 pacientes, foram excluídos da pesquisa por não atenderem aos critérios de inclusão, ou estarem entre os critérios de exclusão, como morte antes do TCLE, o que ocorreu com 17 pacientes. Na Figura 1, está discriminada a população-alvo dos portadores de Edema Agudo de Pulmão admitida no período acima definido e também está indicada a razão da exclusão dos não participantes.

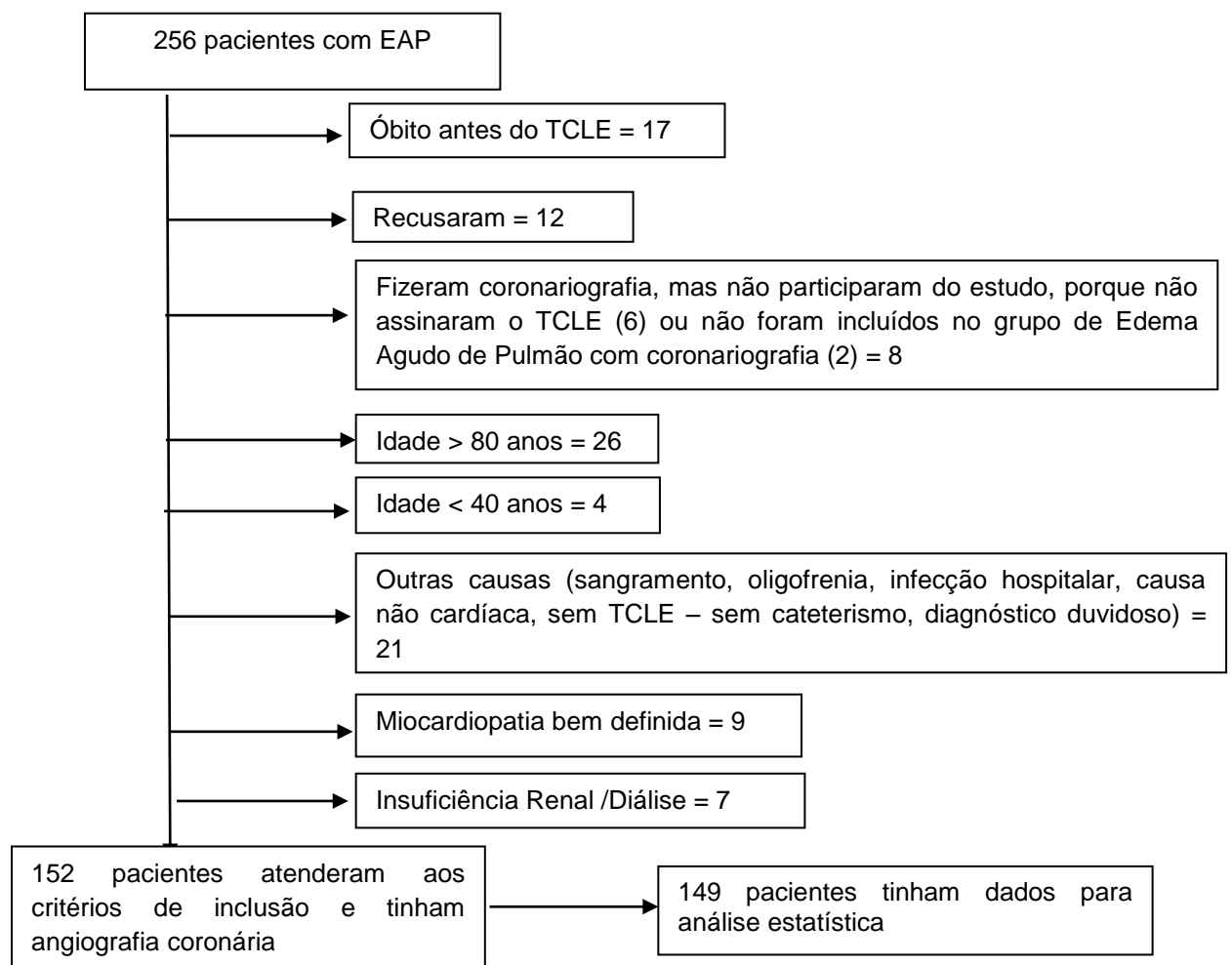


Figura 1- População com Edema Agudo de Pulmão

4.3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: a) indivíduos acima de 40 anos até 80 anos, admitidos com o diagnóstico de EAP na AIH, mas sem apresentar causa definida – quadro infeccioso, renal, para o qual o tratamento dialítico era o selecionado – ou miocardiopatia bem estabelecida, definida como estar em tratamento clínico para insuficiência cardíaca sistólica e ecocardiograma prévio com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo <40%, diagnóstico de valvulopatia definida pelo ecocardiograma e diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com supra de ST definido pelo eletrocardiograma; b) pacientes acima de 80 anos, se houvesse indicação médica de realização de angiografia coronariana; c) pacientes com disfunção renal, mas com melhora clínica sem tratamento dialítico, caso a angiografia coronária tivesse sido realizada por solicitação de um outro médico.

O valor de creatinina <2 mg% foi o ponto de corte para que a equipe da pesquisa não solicitasse a angiografia como investigação do protocolo de pesquisa de doença coronariana obstrutiva ou impressão clínica de que o exame não seria prejudicial – decisão tomada pelo médico assistente.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: sintomas seguidos de morte sem tempo hábil de investigação clínico-laboratorial, reinternação por edema agudo de pulmão, disfunção renal que impedisse a angiografia coronariana, ou não aceitação em participar do estudo.

4.4 Protocolo do estudo

Aplicou-se um questionário, revendo-se toda a história clínica, o tempo de dispneia antes do episódio agudo de dispneia intensa, a presença, ou não, de dor torácica, sugestiva de isquemia, e as comorbidades presentes (Apêndice 1). Considerou-se o antecedente de doença coronariana, documentado por angiografia coronariana, intervenção percutânea e/ou cirúrgica. Levou-se em conta também a doença arterial obstrutiva periférica, caso houvesse sinais de claudicação intermitente ou amputação de membro por essa queixa. Julgou-se a dor torácica

como isquêmica, se a localização estivesse difusa, precipitada ou agravada pelo esforço, com duração curta de minutos (até 20 minutos).

Mais de um pesquisador da equipe avaliava se a dor era sugestiva de sintoma de isquemia miocárdica. Se esses sintomas surgissem de forma semelhante ao deitar, considerava-se o desconforto torácico como ortopneia.

Foram solicitados os seguintes exames: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, colesterol total e frações, troponina diária e CKMB massa – até a alta ou normalização –, dosagem de BNP, ecocardiograma, radiografia de tórax e angiografia coronariana, conforme os critérios de inclusão.

As doenças consideradas presentes – como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, passado de acidente vascular cerebral, valvulopatia, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica – foram consideradas a partir da informação dada pelo doente. Tabagismo foi levado em conta se estivesse em uso, ou se o paciente tivesse deixado de usá-lo há menos de dois anos.

Realizou-se o eletrocardiograma padrão de 12 derivações no primeiro e no segundo dia, ou até a alta, na velocidade de 25mm/s e amplitude de 1 mV/10 mm. A análise foi feita por um pesquisador independente e com *expertise* no assunto. Procedeu-se à análise do ECG no primeiro e no segundo dia para avaliar-se a alteração dinâmica da onda T e o segmento ST. Adotou-se como critérios de hipertrofia ventricular o valor de R em aVL >10 mm, Romhilt-Estes, Cornell ou Sokolov, descrito como uma variável categórica.

A troponina ultrasensível I e a isoenzima MB da creatinoquinase (CKMB) foram realizadas pelo método da eletroquimioluminescência, equipamento Cobas e411-Roche Cobas da marca Roche®, e o valor de referência da troponina e da CKMB para mulher e homem no percentil 99 de pessoas saudáveis foi, respectivamente, de 0,014 ng/ml e 4,94 ng/ml. As amostras foram realizadas no mesmo dia da coleta. No ensaio da análise do precursor do N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (pro-BNP II), utilizou-se o método da eletroquimioluminescência, equipamento Cobas e411-Roche®.

Programou-se a coleta do sangue para o primeiro dia da admissão, congelado a -20°C , e realizou-se o exame no prazo de 24 meses da coleta, conforme especificação do fabricante. Em alguns casos, os resultados disponíveis foram os do segundo dia. O valor máximo de referência desse exame e método é de 125 pg/ml.

Na maioria dos casos, o ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado por apenas dois examinadores com mais de 20 anos de experiência no método. O aparelho utilizado foi iE33 e HD 11 da marca Philips e fez-se o exame após melhora clínica e durante a hospitalização, exceto em um doente, que se submeteu a ele um mês após. A fração de ejeção foi avaliada como média entre os participantes e os valores abaixo de 0,40 foram também avaliados.

Considerando-se a obstrução grave da artéria coronária como variável independente para o EAP ocorrer, realizou-se, como protocolo de pesquisa, a angiografia coronariana – padrão-ouro para o diagnóstico da doença coronariana obstrutiva – em todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, após a avaliação clínica e laboratorial, exceto se algum outro médico tivesse solicitado esse exame antes da avaliação da equipe de pesquisa. Até o presente momento, não existe padronização sobre quais pacientes irão se beneficiar da investigação da doença coronariana na insuficiência cardíaca aguda, sendo o EAP a expressão clínica máxima dessa síndrome. Também não foram definidos os preditores de doença coronariana obstrutiva grave no EAP.

Não se realizava novo angiograma coronariano, caso os pacientes tivessem se submetido a ele por alguma indicação clínica até um ano, ou mais, antes da aplicação do questionário e se houvesse lesões coronárias obstrutivas graves e nenhuma intervenção invasiva tivesse sido capaz de mudar a conduta clínica após discussão com a equipe médica do hospital, incluindo a discussão com médicos hemodinamicistas.

A doença arterial coronariana obstrutiva foi considerada grave se mais que 2/3 (70%) do lúmen arterial, incluindo oclusão total do vaso, estivesse ocupado e se acometesse um vaso epicárdico: coronária direita e seus ramos, circunflexa e seus ramos, descendente anterior, diagonal e tronco de coronária esquerda.

A angiografia coronariana fez parte do protocolo de pesquisa, porque, como parte do objetivo primário, era necessário determinar os preditores de doença coronariana obstrutiva grave e esse é o exame padrão-ouro da investigação desta patologia.

A ventriculografia durante a angiografia coronariana foi feita a critério de cada médico assim como a via de acesso arterial para realizar o exame. O laudo final para análise do estudo foi dado por um único hemodinamicista, com 23 anos de experiência, que desconhecia todos os dados dos doentes, exceto o diagnóstico de edema agudo de pulmão.

Fez-se contato telefônico após um ano do estudo para avaliar-se o desfecho, reinternação ou a morte.

5 ANÁLISE DOS DADOS

A amostra do estudo foi calculada, tomando-se como base as variáveis preditoras relacionadas à doença coronariana obstrutiva e a um possível evento coronariano agudo: a) a idade; b) sexo; c) presença de dor torácica na admissão sugestiva de isquemia miocárdica antecedendo a dispneia; d) presença de dispneia prévia; e) antecedente de doença coronariana: angina do peito clássica, antecedente de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea; e) alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia miocárdica: infradesnível do segmento ST ($\geq 0,05$ mV) ou onda T negativa ≥ 2 mm em derivações correlacionadas a uma oclusão arterial coronariana na admissão e/ou evolução eletrocardiográfica de um evento isquêmico agudo, como nova onda q e/ou alteração dinâmica de ST ou T; f) valor da troponina I de alta sensibilidade e sua evolução nas primeiras 48h, dosagem no primeiro e no segundo dia; g) fração de ejeção ao ecocardiograma e déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma; h) valor da pressão arterial na admissão; e i) fatores de risco para doença aterosclerótica e doenças relacionadas à aterosclerose, como doença arterial obstrutiva periférica e acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e tabagismo.

Tomou-se como base que, para cada covariável que entrasse na regressão logística, seriam necessários 10 pacientes com o desfecho doença da artéria coronária (DAC) obstrutiva. Estimou-se que a análise univariada encontraria 5 variáveis preditores com valor de $P < 0,10$. Portanto, 50 pacientes seriam necessários com DAC obstrutiva. Partindo-se da premissa de que sua prevalência seria de 30% na população de EAP, calculou-se uma amostra de 162 pacientes com edema agudo de pulmão, no entanto, no período do estudo, a amostra efetivamente alcançada para análise foi de 149 pacientes.

Variáveis contínuas foram descritas como médias e desvio-padrão, se distribuídas normalmente; e como medianas, se a distribuição não fosse normal. Fez-se a análise estatística, utilizando-se o programa Stata para Windows versão 10. Valores de $p < 0,05$ foram considerados de significância estatística.

Utilizou-se o teste de Mann Whitney para avaliar-se a mediana da troponina do primeiro e do segundo dia. Usou-se o teste de Hosmer-Lemeshow para a análise do modelo preditor multivariado e avaliou-se a *performance* do modelo pela área sob a curva, *receiving operator characteristic curve* (ROC) – curva ROC.

6 RESULTADOS

6.1 Característica da amostra

Dos 149 pacientes, 89 (59%) apresentaram doença da artéria coronária (DAC) obstrutiva grave. A maioria foi de idosos e do sexo feminino (Tabela 1). A lesão moderada se fez presente isoladamente apenas em 9 pacientes (6%) dos 149 angiogramas avaliados. A maioria de acometimento das artérias coronárias esteve restrita a um vaso epicárdico, sendo a artéria coronária direita a mais envolvida. Verificou-se o tronco de coronária esquerda e o envolvimento de três vasos, respectivamente, em 11 (12%) e em 15 (17%) dos 88 pacientes, como descrito na Tabela 2 e, mais, detalhadamente, na Tabela 3.

Percebeu-se que a doença coronariana grave acometeu mais a população portadora de diabetes, doença arterial obstrutiva periférica, com antecedente de doença coronariana e acidente vascular encefálico (Tabela 4).

Quanto à fração de ejeção ao ecocardiograma, verificou-se que o valor médio ficou acima de 45% e, na sua maioria, avaliada por Teichholz. A mediana da troponina I do primeiro dia foi de 0,086 ng/ml, e a variação do interquartil foi de 0,036 e 0,201 ng/ml. Considerou-se a troponina como positiva, quando dois cardiologistas independentes classificaram-na como sugestiva de um evento coronariano agudo relacionado ao EAP – fato observado em 76 pacientes (51%) (Tabela1).

A média da pressão arterial sistólica e a da diastólica foram elevadas. A alteração de eletrocardiograma mais encontrado foi o infra de ST, verificado em 54 pacientes avaliados (53,5%) de 101 pacientes em bloqueio de ramo esquerdo .

O trombo intracoronário foi visualizado em 4 (3%) dos 122 pacientes em que a angiografia coronariana foi realizada durante a hospitalização. Um deles tinha elevação da CKMB massa e troponina com valores muito elevados – respectivamente, 86 mg/ml (valor de referência de 4,54 mg/ml) e 1,29 ng/ml (valor de

referência de 0,014 ng/ml) –, sugerindo valores compatíveis com oclusão da artéria coronária.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

	Total (149)
Idade ^a	65,5 ± 10,2
Sexo: masculino (%)	54 (36,2%)
Dispneia prévia (%)	118 (79,2%)
Dor isquêmica (%)	30 (20,1%)
Diabetes (%)	72 (48,3%)
Hipertensão (%)	121 (81,2%)
Tabagismo (%)	87 (58,4%)
História de DAC (%)	44 (29,5%)
História de DAOP (%)	16 (10,7%)
AVC prévio (%)	18 (12,1%)
PAS na admissão ^a	172,7 ± 44,0
PAD na admissão ^a	100,3 ± 24,7
Fração de ejeção ^a	46,6 ± 14,6
Fração de ejeção < 40%	55 (36,9%)
Déficit segmentar do miocárdio	53 (35,6%)
Creatinina ≥ 1,2 mg%	43 (28,9%)
Creatinina mg% (131 pacientes) ^b	1,0 (0,79; 1,29)
BNP pg/ml (123 pacientes) ^b	3.819 (1438; 6261)
Infra ST (%) ^c em mm	54 (53,5%)
Supra ST (%) ^c em mm	32 (31,7%)
Onda T negativa (%) ^c ≥ 2 mm	44 (43,6%)
Onda Q (%) ≥ 0,03"	53 (52,5%)
Troponina positiva ng/ml (%)	76 (51,0%)
Valor da Troponina ng/ml (1 ^a medida) ^b	0,086 (0,036; 0,201)
ECG	
Fibrilação atrial	9 (6,0%)
BRD	3 (2,0%)
BRE	29 (19,5%)
SVE	72 (48,3%)

^a Média ± desvio padrão

^b Mediana (P₂₅; P₇₅)

^c Entre os pacientes sem bloqueio de ramo esquerdo (101 Pacientes)

AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença da artéria coronária; DAOP = doença da artéria obstrutiva periférica; PAS = pressão arterial sistêmica; PAD = pressão arterial diastólica; BNP = peptídeo natriurético tipo B; ST = segmento ST; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; SVE = sobrecarga de ventrículo esquerdo

Tabela 2 - Angiografia coronária nos portadores de Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

Sem doença coronariana	61 (40,9%)
DAC moderada exclusiva	9 (6%)
DAC moderada e grave	30 (20,1%)
DAC grave	88 (59,7%)
Lesão DA	46 (52,3%)
TCE	11 (12,5%)
Lesão CX	46 (52,3%)
Lesão CD	55 (62,5%)

DAC = doença da artéria coronária; DA = descendente anterior; CD = coronária direita; CX = circunflexa; DAP = descendente anterior proximal; TCE = tronco de coronária esquerda; DAC grave = > 70% ou subocluída.

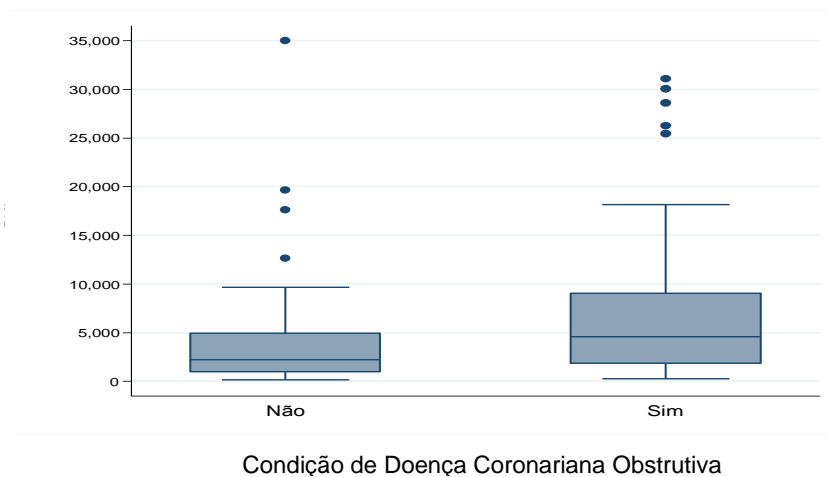
Tabela 3 - Topografia detalhada dos 89 pacientes com lesões obstrutivas graves nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

Vasos arteriais coronários	Número (%)
Com TCE	11 (12%)
1 vaso com DAC obstrutiva	37 (42%)
2 vasos com DAC obstrutiva	26 (29%)
3 vasos com DAC obstrutiva	15 (17%)
Topografia	
Artéria CD (55 pacientes com lesão severa)	55 (62%)
Proximal	20 (36%)
Médio	27 (49%)
Distal	13 (24%)
Artéria DA (46 pacientes com lesão severa)	46 (52%)
Proximal	22 (48%)
Ostial	9 (20%)
Distal	11 (24%)
Artéria CX (46 pacientes com lesão severa)	46 (52%)
Proximal	13 (28%)
Distal	23 (50%)
Marginal da CX	33 (72%)

TCE= tronco de coronária esquerda; DAC = doença da artéria coronária; CD = coronária direita; CX = circunflexa

Quanto à relação entre BNP no EAP e doença coronariana obstrutiva, observou-se diferença significativa entre os valores de BNP. Os pacientes com DAC obstrutiva apresentaram valores medianos maiores de BNP. Para o cálculo da OR, a representação do BNP ficou a cada mil unidades; assim, a OR de DAC obstrutiva para cada aumento de 1000 unidades do BNP foi de 1,07, ou seja, a cada aumento de 1000 unidades de BNP, há um aumento do risco de DAC obstrutiva de 7%, como pode ser observado no gráfico abaixo (Figura 2).

Figura 2 – Nível do BNP em pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida



BNP – Peptídeo natriurético tipo B

A revascularização percutânea durante a hospitalização nos pacientes que realizaram coronariografia ocorreu em 4% da amostra. A cirurgia de revascularização miocárdica no período de 1 ano dos 72 pacientes (48%) com os quais se fez contato foi de 10%. A morte intra-hospitalar foi de 4% da amostra do estudo, e, ocorreu ao longo de 1 ano, em de 25%, dos 72 (48%) com os quais se pôde contatar. Em relação à reinternação após um ano, a de 72 (48%) pacientes ocorreu no hospital em que o estudo foi realizado e a dos 72 pacientes com contato estabelecido (3%) se deu em outras unidades hospitalares.

6.2 Preditores univariados

A análise univariada dos possíveis candidatos preditores de doença arterial coronária obstrutiva está descrita na Tabela 4. Observou-se que dor torácica isquêmica, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, história de doença arterial coronariana, história de doença arterial obstrutiva periférica, acidente vascular cerebral, fração de ejeção, déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma, presença de onda Q e avaliação da medida absoluta da troponina do primeiro dia estiveram associados à doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva ($p < 0,1$).

Tabela 4 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

Preditores	DAC obstrutiva		OR (IC 95%)	p-valor
	Sim (n = 88)	Não (n = 61)		
Idade ^a	66,0 ± 9,1	64,7 ± 11,7	1,01 (0,98 – 1,05)	0,421
Sexo: masculino	31 (35,2%)	23 (37,7%)	0,90 (0,46 – 1,76)	0,757
Dispneia prévia	67 (76,1%)	51 (83,6%)	0,63 (0,27 – 1,44)	0,272
Dor isquêmica	25 (28,4%)	5 (8,2%)	3,18 (0,83 – 12,3)	0,093
Diabetes	53 (59,5%)	19 (31,1%)	3,35 (1,68 – 6,67)	0,001 ^b
Hipertensão	76 (86,5%)	45 (73,8%)	2,25 (0,98 – 5,18)	0,057
Tabagismo	54 (61,4%)	33 (54,1%)	1,38 (0,71 – 2,70)	0,346
História de DAC	40 (45,4%)	4 (6,6%)	11,7 (3,89 – 35,0)	0,000 ^b
História de DAOP	15 (17,0%)	1 (1,6%)	12,3 (1,58 – 96,0)	0,016 ^b
AVC prévio	16 (18,2%)	2 (3,3%)	6,65 (1,47 – 30,1)	0,014 ^b
PAS na admissão ^a	170,7 ± 37,9	175,6 ± 51,8	1,00 (0,99 – 1,00)	0,509
PAD na admissão ^a	100,9 ± 24,1	99,4 ± 25,8	1,00 (0,99 – 1,02)	0,713
Fração de ejeção ^a	44,3 ± 13,6	50,1 ± 15,6	0,97 (0,95 – 0,99)	0,022 ^b
Déficit segmentar do miocárdio	46 (52,3%)	7 (11,5%)	8,54 (3,49 - 20,9)	0,000 ^b
Creatinina $\geq 1,2$ mg%	31 (35,2%)	12 (19,7%)	2,06 (0,94 - 4,52)	0,073
Infra ST ^d mm	34 (38,6%)	20 (32,8%)	1,13 (0,50 – 2,55)	0,763
Infra ST dinâmico mm ^d	27 (30,6%)	16 (26,2%)	1,17 (0,47 - 2,87)	0,738
Supra ST ^d mm	22 (25,0%)	10 (31,2%)	1,52 (0,62 – 3,72)	0,356
Onda Q ^d >0,03"	38 (43,2%)	15 (24,6%)	2,53 (1,11 – 5,77)	0,027 ^b
Onda T negativa ^d mm	30 (34,1%)	14 (23,0%)	1,73 (0,75 - 3,94)	0,194
Onda T dinâmica ^d	18 (20,4%)	10 (16,4%)	1,24 (0,50 - 3,07)	0,638

Tabela 4 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida (Continuação)

Preditores	DAC obstrutiva		OR (IC 95%)	p-valor
	Sim (n = 88)	Não (n = 61)		
Troponina positiva ng/ml	48 (53,9%)	29 (47,5%)	1,34 (0,69 – 2,58)	0,385
Troponina (1 ^a dia) ng/m	0,11 (0,056; 0,35)	0,054 (0,025; 0,13)	2,69 (1,30 – 5,58) ^c	0,008 ^b
BNP (mediana - P ₂₅ ; P ₇₅)	4518 (1862; 9064)	2223 (965; 4960)	1,07 (0,99 – 1,14) ^f	0,054
BRE	17 (19,3%)	12 (19,7%)	0,89 (0,38 - 2,06)	0,788
SVE	34 (38,6%)	24 (39,3%)	0,84 (0,37 - 1,89)	0,672

^a Média ± desvio padrão

^b Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

^c Mediana como referência

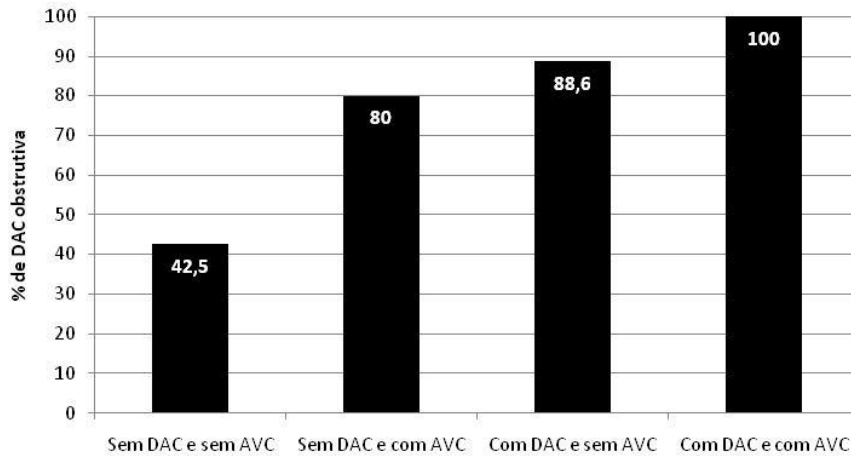
^d Entre os pacientes sem bloqueio de ramo esquerdo

^f Aumento da chance de doença coronariana obstrutiva a cada aumento de 1000 unidades de BNP

AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença da artéria coronária; DAOP = doença arterial obstrutiva periférica; PAS = pressão arterial sistêmica; PAD = pressão arterial diastólica; BNP = peptídeo natriurético tipo B; ST = segmento ST; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; SVE = sobrecarga de ventrículo esquerdo

A proporção de pacientes que apresentaram DAC e o antecedente de acidente vascular cerebral (AVC) está representada na Figura 3. Os preditores de DAC sem antecedentes de DAC e de AVC ocorreram em 95 pacientes e estão distribuídos na Tabela 5.

Figura 3 - Proporção de Doença Arterial Coronária obstrutiva e o antecedente de Acidente Vascular Cerebral nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida



DAC = doença da artéria coronária; AVC = acidente vascular cerebral

Tabela 5 - Preditores univariados de Doença Arterial Coronária obstrutiva em 95 pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida e sem antecedentes de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral

Preditores	DAC obstrutiva		OR (IC 95%)	p-valor
	Sim (n = 40)	Não (n = 55)		
Idade ^a	65,7 ± 9,7	64,3 ± 11,9	1,01 (0,97 – 1,05)	0,518
Sexo: masculino	14 (35,0%)	20 (36,4%)	0,94 (0,40 – 2,21)	0,891
Dispneia prévia	29 (72,5%)	45 (81,8%)	0,59 (0,22 – 1,55)	0,283
Dor isquêmica ^e	11 (27,5%)	5 (9,1%)	3,30 (0,63 – 17,2)	0,156
Diabetes	24 (60,0%)	16 (29,1%)	3,65 (1,55 – 8,64)	0,003 ^b
Hipertensão	32 (80,0%)	40 (72,7%)	1,50 (0,57 – 3,98)	0,415
Tabagismo	23 (57,5%)	29 (52,7%)	1,21 (0,53 – 2,76)	0,645
História de DAOP	7 (17,5%)	1 (1,8%)	11,4 (1,35 – 97,3)	0,026 ^b
PAS na admissão ^a	165,6 ± 37,8	176,7 ± 53,4	0,99 (0,98 – 1,00)	0,262

Tabela 5 - Preditores univariados de Doença Arterial Coronária obstrutiva em 95 pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida e sem antecedentes de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral (Continuação)

Preditores	DAC obstrutiva		OR (IC 95%)	p-valor
	Sim (n = 40)	Não (n = 55)		
PAD na admissão ^a	101,2 ± 24,4	99,6 ± 22,4	1,00 (0,98 - 1,02)	0,894
Fração de ejeção ^a	45,4 ± 12,1	50,1 ± 16,0	0,97 (0,95 - 1,00)	0,104
Déficit segmentar do miocárdio	20 (50,0%)	6 (11,1%)	8,42 (2,93 - 24,2)	0,000 ^b
Creatinina ≥ 1,2 mg%	16 (40,0%)	11 (20,4%)	2,31 (0,91 - 5,89)	0,079
Infra ST ^d mm	14 (35,0%)	20 (37,0%)	0,65 (0,23 - 1,82)	0,411
Infra ST dinâmica ^d mm	13 (32,5%)	15 (27,8%)	1,12 (0,37 - 3,39)	0,835
Supra ST ^d mm	8 (20,0%)	8 (14,8%)	1,21 (0,38 - 3,83)	0,745
Onda Q ^d >0,03"	17 (42,5%)	13 (24,1%)	2,37 (0,85 - 6,67)	0,100
Onda T negativa ^d mm	13 (32,5%)	12 (22,2%)	1,52 (0,54 - 4,23)	0,427
Onda T dinâmica ^d mm	10 (24,4%)	12 (22,2%)	0,88 (0,30 - 2,57)	0,819
Troponina positiva ng/ml	25 (62,5%)	25 (46,3%)	1,85 (0,81 - 4,26)	0,143
Troponina medida) ng/ml (1 ^a)	0,124 (0,085; 0,328)	0,062 (0,027; 0,13)	6,04 (0,84 - 43,6)	0,074
BNP (mediana - P ₂₅ ; P ₇₅)	4734 (1862; 10770)	2373 (980; 5067)	1,08 (1,01 - 1,16) ^f	0,031
BRE	9 (22,5%)	11 (20,4%)	0,88 (0,32 - 2,40)	0,809
SVE	11 (37,5%)	21 (38,8%)	0,45 (0,16 - 1,28)	0,137

^a Média ± desvio padrão

^b Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

^d Entre os pacientes sem bloqueio de ramo esquerdo

^e Dos 150 pacientes, 48 tinham informação de dor isquêmica (32%)

^f Aumento da chance de DAC obstrutiva a cada aumento de 1000 unidades de BNP

AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença da artéria coronária; DAOP = doença arterial obstrutiva periférica; PAS = pressão arterial sistêmica; PAD = pressão arterial diastólica; BNP = peptídeo natriurético tipo B; ST = segmento ST; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; SVE = sobrecarga de ventrículo esquerdo

6.3 Modelo Multivariado

As variáveis que participaram do modelo multivariado e as variáveis independentes de DAC obstrutiva foram: história de DAC ($p < 0,001$) e déficit segmentar do miocárdio ($p < 0,02$), conforme descritas na Tabela 6.

Tabela 6 - Preditores de Doença Coronária obstrutiva nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

Preditores	OR _{ajustada} (IC 95%)	p-valor
Dor isquêmica	2,48 (0,38 – 15,9)	0,339
Diabetes	2,37 (0,85 – 6,58)	0,098
Hipertensão	1,70 (0,50 – 5,75)	0,392
História de DAC	13,4 (2,81 – 63,6)	0,001
História de DAOP	6,76 (0,63 - 72,5)	0,114
AVC prévio	5,62 (0,86 - 36,7)	0,071
Fração de ejeção	0,97 (0,93 - 1,01)	0,100
Déficit segmentar do miocárdio	6,21 (1,92 - 20,1)	0,002
Creatinina $\geq 1,2$ mg%	2,08 (0,65 – 6,62)	0,214
Onda Q	1,53 (0,45 - 5,21)	0,497
Troponina ultrasensível (1ª medida) ng/ml	2,76 (0,41 – 18,8)	0,299
BNP	1,01 (0,99 - 1,03)	0,417

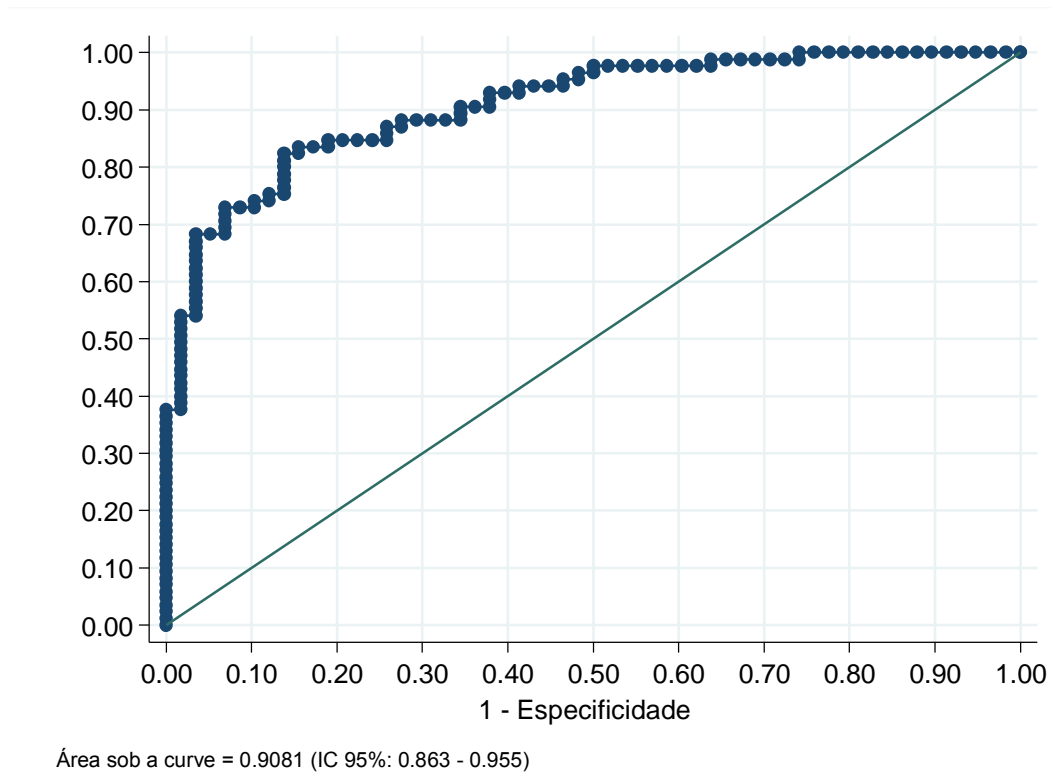
* Bondade do ajuste do modelo: teste de Hosmer-Lemeshow - $p = 0,378$

* Área sob a curva = 0,905 (IC 95%: 0,862-0,954).

AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença da artéria coronária; DAOP = doença arterial obstrutiva periférica; BNP = peptídeo natriurético tipo B

A *performance* do modelo foi avaliada pela área sob a curva – *receiver operating characteristic curve* – curva ROC, conforme se pode observar na Figura 4. A área sob a curva se mostrou como um bom poder discriminatório com a estatística-C de 0,905 (IC 95%: 0,862-0,954).

Figura 4 - Curva ROC do modelo preditivo multivariado de Doença Coronariana obstrutiva nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida



Os preditores independentes de DAC obstrutiva nos 95 pacientes sem antecedente de DAC e AVC no modelo multivariado foram as variáveis avaliadas no ecocardiograma – fração de ejeção ($p < 0,026$) e déficit segmentar do miocárdio ($p < 0,002$) –, como descritas na Tabela 7. E área sob a curva deste modelo multivariado está representada na Figura 5.

Tabela 7 - Preditores de Doença Coronariana obstrutiva em pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida sem antecedente de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral

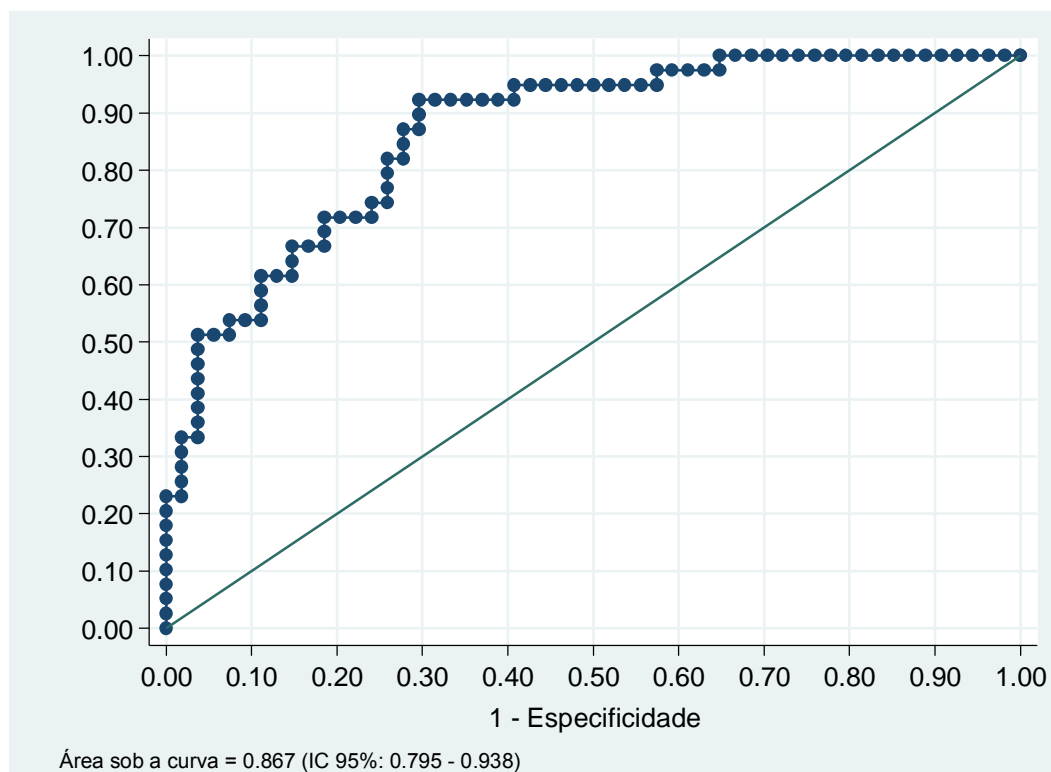
	OR _{ajustada} (IC 95%)	p-valor
Dor isquêmica	5,77 (0,61 – 54,2)	0,125
Diabetes	2,95 (0,92 – 9,49)	0,070
História de DAOP	4,07 (0,35 - 47,8)	0,264
Fração de ejeção	0,95 (0,91 - 0,99)	0,038
Déficit segmentar do miocárdio	9,29 (2,38 - 36,2)	0,001
Creatinina \geq 1,2 mg%	1,66 (0,47 – 5,83)	0,432
Onda Q	1,37 (0,33 - 5,68)	0,663
Troponina ultrasensível (1ª medida)	2,28 (0,39 – 13,2)	0,357

* Bondade do ajuste do modelo: teste de Hosmer-Lemeshow - p = 0,321

* Área sob a curva = 0,862 (IC 95%: 0,789 - 0,934)

DAOP = doença da artéria coronária

Figura 5 - Curva ROC do modelo preditivo multivariado de Doença Coronariana obstrutiva em pacientes sem antecedente de Doença Coronariana e Acidente Vascular Cerebral



7 DISCUSSÃO

O edema agudo de pulmão (EAP) é uma expressão grave da insuficiência cardíaca aguda (ICA) na sala de emergência. Tem sido comum interpretá-lo na presença de um marcador de necrose positivo como uma expressão de doença coronariana instável, como foi definido por e Pena-Gil e cols e Figueras e cols^(11,13). Entretanto, sabe-se que a ICA, isoladamente, altera marcador – seja CK-MB, seja troponina⁽⁵⁰⁾ – e, portanto, não é um marcador confiável para o diagnóstico de síndrome coronariana aguda⁽¹⁹⁾. Dessa forma, torna-se difícil esse diagnóstico na ausência de alterações eletrocardiográficas claras e evidentes de uma oclusão arterial coronária, como o supradesnível do segmento ST com sua respectiva evolução clássica ao eletrocardiograma.

Na amostra do presente estudo, os valores da troponina, indicadores de provável infarto agudo do miocárdio, não foram capazes de diferenciar a DAC obstrutiva da não obstrutiva, que ocorreram, respectivamente, em 63% e 48% dos casos, ou seja, nesses casos, as troponinas foram julgadas como um evento coronariano associado a um EAP. Isso remete à seguinte questão: será que mais metade dos pacientes com EAP estavam no curso de um infarto agudo do miocárdio? Provavelmente não, uma vez que era de se esperar que a associação EAP e infarto agudo do miocárdio fosse mais encontrada no curso de um infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST pela extensão maior do envolvimento miocárdio. No estudo em questão, de uma população-alvo de 256 pacientes admitidos consecutivamente em EAP, 3 (1%) se apresentaram como IAM com supradesnível do segmento ST e EAP na sala de emergência, mas eles foram excluídos porque a etiologia do EAP, nesse contexto clínico, é bem definida.

No estudo de Figueras e cols.⁽¹¹⁾ o IAM com supradesnível do ST se fez presente em 30% dos pacientes admitidos com esta patologia.

No presente estudo, a medida absoluta da troponina foi maior entre os portadores de EAP e DAC obstrutiva, como também demonstrado por Purek e cols.⁽⁶⁵⁾, quando avaliaram, na sala de emergência, a troponina nos portadores de

dispneia e doença coronariana associada, mas não foi capaz de predizer DAC no modelo multivariado. Também não foi o julgamento clínico da troponina classificada como infarto agudo do miocárdio por dois cardiologistas, reforçando a ideia de que não se deve tomar como base este marcador na tomada de decisão quanto a fazer, ou não, a angiografia coronária.

Sabe-se que, mundialmente, a causa mais frequente da IC é a doença da artéria coronária (DAC). Assim, sendo o EAP uma expressão da IC aguda, é de se esperar que a causa subjacente a essa entidade nosológica também seja a DAC. No presente estudo, 59% apresentaram DAC obstrutiva. No estudo de Pena-Gil e cols.⁽¹³⁾, entre os 216 pacientes com EAP avaliados consecutivamente, 99 (46%) fizeram angiografia coronariana. Considerando DAC obstrutiva como definido nesse estudo (obstrução > 70%), a frequência foi de 99%. A razão dessa diferença pode estar associada a um possível viés de seleção quanto à realização, ou não, da angiografia coronariana, pois, no presente estudo, ela foi realizada em todos os pacientes, respeitando-se os critérios de exclusão.

No estudo de Purek e cols.⁽⁶⁵⁾, avaliou-se IC aguda em um único centro, com o objetivo de avaliar-se o prognóstico dos portadores de doença da artéria coronária (DAC) nesse cenário clínico. Observou-se, então, entre os 217 pacientes que 70% dos casos apresentavam DAC, a qual, conforme definição prévia, ocorre quando se percebe, na angiografia coronariana, pelo menos uma lesão maior que 70%, ou há uma história compatível com infarto agudo do miocárdio, cirurgia ou intervenção coronariana, ou ainda um teste provocativo indicando isquemia. O prognóstico dos pacientes com DAC foi pior que o dos pacientes com IC aguda e sem DAC, e a taxa de sobrevida no período de dois anos foi, respectivamente, de 48.7% e 76.4%. A DAC se fez presente em 70% dos casos, mas, como no estudo de Pena-Gil e cols.⁽¹³⁾, não foi considerada exclusivamente pelo critério angiográfico. Mais uma vez, os dados do presente estudo podem não ser semelhantes aos dessa pesquisa a qual se está considerando. Isso pode ter decorrido do fato de ter sido utilizada, no presente estudo, a definição de DAC apenas se a angiografia coronariana houvesse sido realizada – 6,6% dos pacientes do estudo presente tinham passado de DAC, mas não apresentavam DAC severa.

A dor torácica antecedendo a dispneia foi observada em 43 pacientes (29%) dos 149 e foi interpretada pelos pesquisadores como isquêmica em 30 (70%). Dos 88 pacientes com DAC, 28% tiveram dor torácica isquêmica antes do EAP contra 8% dos 61 pacientes sem DAC obstrutiva, não sendo útil esta variável para discriminar a etiologia isquêmica, ou não do edema agudo de pulmão. Nesse contexto, vale ressaltar que a opressão torácica pode ser uma expressão de dor ou dispneia e que praticamente todas as doenças agudas na sala de emergência podem simular um infarto agudo do miocárdio. Kociol e cols.⁽⁵⁴⁾ sugeriram que na presença de uma troponina positiva a dor torácica seria útil para definir entre infarto agudo do miocárdio da insuficiência cardíaca aguda. Para Flaherty e cols.⁽⁶⁵⁾, também, a dor torácica isquêmica é uma forma de diferenciar a síndrome coronariana aguda da insuficiência cardíaca aguda (ICA), pois a consideram comum entre os pacientes com ICA aguda associada a uma síndrome coronariana aguda, e incomum na ICA sem DAC. No estudo de Purek e cols.⁽⁶⁵⁾, a dor torácica na IC aguda não teve relação com DAC. Entretanto, bem se sabe que esses diagnósticos não são excludentes, estando a SCA presente em 30% dos pacientes que se apresentam com sintomas agudos e recentes de insuficiência cardíaca.

O antecedente de DAC e déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma foram os preditores de DAC obstrutiva, mas, por si sós, são marcadores de doença coronariana, reforçando, com este projeto, os seus valores.

Digno de nota é o fato de que alterações de ECG, que podem sugerir isquemia como mudança do segmento ST (infra) e onda T, não fizeram parte do modelo preditor, sugerindo que essas alterações podem ser encontradas com, ou sem, DAC obstrutiva. Isso foi verificado na série de 9 casos de Littmann⁽⁶⁴⁾, em que ondas T negativas e profundas e o aumento do QT não estiveram associados à doença coronariana no eletrocardiograma, após 24h do EAP. O exato mecanismo das alterações encontradas é pouco definido, atribuindo-se as respostas eletrofisiológicas das células miocárdicas à estimulação adrenérgica e à hipóxia no miocárdio que, habitualmente, acompanham a condição clínica do EAP.

Por outro lado, quando considerada a mediana da troponina do primeiro dia, no modelo preditor multivariado não foi possível diferenciar a DAC obstrutiva da não

obstrutiva. Os valores da mediana no modelo univariado foram, respectivamente, de 0,11 (0,056;0,35) e 0,054 (0,025;0,13) com OR 2,68 (IC 95% 1,3-5,0).

Classificar as dosagens seriadas da troponina aumentadas no EAP como secundárias a um evento coronariano agudo não é razoável pelo exposto neste modelo e traz consequências onerosas ao sistema de saúde, uma vez que a presença de DAC no quadro de IC aguda aumenta o tempo e o custo de internação, como apontado por Purek e cols.⁽⁶⁵⁾.

A revascularização miocárdica na insuficiência cardíaca aguda tem sido recomendada por alguns autores, quando existe a associação com DAC obstrutiva e evidência de isquemia⁽⁶⁶⁾, entretanto precisa-se definir, neste contexto, a magnitude e o processo de investigação da isquemia. No estudo observacional de Kramer e cols.⁽⁶⁷⁾ com 46 pacientes admitidos e acompanhados em um único centro, a revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, em 18 de 46 pacientes, não alterou desfecho de morte ou recorrência do edema agudo de pulmão. No registro Optimize-HF, pacientes admitidos com IC aguda que não foram submetidos à intervenção coronariana percutânea tiveram pior evolução clínica tanto intrahospitalar – 3,9% x 2,9%, OR 1,38 (IC 95% 1,2-1,59) – como após a alta – 10,6% x 6,9%, OR 1,38, (IC 95% 1,34-2,28)⁽⁶⁸⁾.

A mortalidade observada no estudo foi de 25% ao longo de um ano, mas apenas se estabeleceu contato em 48% da população do estudo. No estudo de Figueras e cols. (2004)⁽¹¹⁾, a mortalidade em 30 dias foi de 14%. Isso indica a gravidade da doença mesmo nos dias atuais.

A doença valvular grave ocorreu em 21 (14%) casos, dentre os quais 11 (52%) eram estenose aórtica grave, o que é próprio do perfil da população estudada, cuja idade média foi de $65,4 \pm 10,2$.

Se a intervenção da DAC obstrutiva observada na maioria dos pacientes muda, ou não, o curso de doença quando o EAP se faz presente, é uma questão a ser considerada por conta da escassez de uma evidência que responda adequadamente a essa pergunta, bem como o fato de a apresentação de IC aguda

ser uma expressão de um insulto coronário agudo como seu fator precipitante. As lesões obstrutivas foram avaliadas, por um único hemodinamicista, se eram passíveis, ou não, à angioplastia. Esse especialista julgou 43% dos casos passíveis de angioplastia e 3%, de cirurgia de revascularização miocárdica.

Deve levar-se em consideração que outras condições cardíacas envolvidas no processo de uma descompensação de uma insuficiência cardíaca, como valvulopatia associada e suspensão de medicação, podem estar envolvidas como precipitantes ou causa. Mais uma vez, a resposta à questão referente à melhor conduta – uma intervenção cirúrgica ou percutânea – virá quando um ensaio clínico for delineado para tal, em que, claro, essas variáveis serão bem diluídas.

Este estudo mostra que a doença coronariana obstrutiva grave esteve presente na maioria dos pacientes com edema agudo do pulmão, mas que variáveis habitualmente empregadas na sala da emergência para identificar-se a sua presença falharam, como a interpretação da troponina e a dor torácica antecedendo o quadro clínico. Naturalmente, esperam-se encontrar os preditores relacionados a essa condição – como o antecedente de doença coronariana e o déficit segmentar ao ecocardiograma – nesta patologia.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Este estudo mostrou que a doença coronariana obstrutiva é prevalente nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão – 59% dos pacientes tinham alguma artéria com lesão obstrutiva grave provada por estudo hemodinâmico invasivo. Pode parecer, contudo, que o fato de não se ter indicado a melhor opção de tratamento nesta condição da insuficiência cardíaca aguda constitua um limite desta pesquisa, mas ressalta-se que ela não foi delineada para responder esta questão.

Assume-se, entretanto que todo processo de investigação restrito a um único centro de pesquisa resulta em limitações, considerando-se as diferenças de condutas e interpretações clínicas que existem nas unidades de saúde.

Verificou-se, também, que a troponina não deverá ser o guia para definir a escolha, ou não, da angiografia coronariana, pois não ela foi útil na discriminação dos pacientes com doença coronariana obstrutiva, ou não. Nessa condição, irá prevalecer o julgamento clínico quanto ao fato de a intervenção ser útil, ou não.

A mortalidade ao longo de um ano foi de 25% em 72% em que a doença coronariana obstrutiva esteve presente, entre os 48% da amostra que se pode estabelecer o contato telefônico. Considerando-se a prevalência da doença coronariana nesta população e o prognóstico que a determina, afirma-se que a melhor abordagem terapêutica após a melhora clínica no edema agudo de pulmão seria avaliada por meio de um ensaio clínico randomizado.

Levando-se em conta também a alta frequência de positividade da troponina em todas as condições agudas que acometem o coração e a interseção dos sintomas nas diversas etiologias, é de esperar-se a confusão diagnóstica quando não existe um marcador específico para uma dada doença, como o eletrocardiograma no infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST e no bloqueio atrioventricular total. Há necessidade de se buscar um marcador que identifique o infarto sem elevação do segmento ST, evitando-se, dessa forma, as

solicitações da angiografia coronariana baseada em um insulto agudo de uma insuficiência cardíaca na presença de um marcador de necrose miocárdica.

9 CONCLUSÃO

Em indivíduos internados com edema agudo de pulmão de origem claramente não definida, a história prévia de coronariopatia e déficit de contratilidade miocárdica segmentar foram os preditores independentes de doença coronariana obstrutiva. Desses dois preditores, a história prévia de coronariopatia é o maior determinante probabilístico, praticamente garantindo a presença de doença coronariana obstrutiva. Entretanto, na ausência de história prévia de DAC ou AVC, a probabilidade de doença coronariana obstrutiva é intermediária, sendo modulada por dois preditores independentes: a fração de ejeção e o déficit de contratilidade miocárdica. Curiosamente, o valor da troponina não prediz de forma independente a presença de doença coronariana obstrutiva em um cenário de insuficiência cardíaca aguda, e a identificação da presença de doença coronariana obstrutiva implicou poucos procedimentos de revascularização. Isso suscita questionamento quanto à utilidade de perseguir-se o diagnóstico de doença coronariana nesse cenário clínico.

REFERÊNCIAS

1. Gaudi EM, Oliveira GMM, Klein CH. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Doença Isquêmica do Coração no Brasil de 1996 a 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102 (6):557-565.
2. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 54-63.
3. Ministério da Saúde [Internet]. Datasus [acesso em Maio. 2016]. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. Disponível em: www.datasus.gov.br.
4. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure – Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(6):433-442.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland, JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
6. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93 (3 supl. 3): 1-65.
7. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209–16.
8. Ware LB, Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-96.
9. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: The Pickering Syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2231–5.
10. Harjola VP, Costa S, Sund R, Ylikangas S, Siirilä-Waris K, Melin J, et al. The type of acute heart failure and the costs of hospitalization. *International J Cardiol.* 2010;145(1):103–5.
11. Figueras J, Peña-Gil C, Soler-Soler J. Thirty day prognosis of patients with acute pulmonary oedema complicating acute coronary syndromes. *Heart.* 2005;91(7):889–93.

12. Graham SP, Vetrovec GW. Comparison of angiographic findings and demographic variables in patients with coronary artery disease presenting with acute pulmonary edema versus those presenting with chest pain. *Am J Cardiol.* 1991;68(17):1614–8.
13. Pena-Gil C, Figueras J, Soler-Soler J. Acute cardiogenic pulmonary edema. Relevance of multivessel disease, conduction abnormalities and silent ischemia. *Int J Cardiol.* 2005;103(1):59–66.
14. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494–9.
15. Niermen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harloja Veli-Pekka et al EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2725–2736
16. Singer AJ, Thode HC, Green GB, Birkhahn R, Shapiro NI, Cairns C, et al. The incremental benefit of a shortness-of-breath biomarker panel in emergency department patients with dyspnea. *Acad Emerg Med.* 2009;16(6):488–94.
17. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2001;141(2):190–9.
18. Santos ES Dos, Minuzzo L, Pereira MP, Castillo MTC, Palácio MÂG, Ramos RF, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):597–602.
19. Felker GM, Teerlink JR. In Mann DL; Douglas PZ; Libby P; Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. 10th ed. Elsevier. 2015. p. 484-511.
20. Biagi W, Bapat N. Furosemide in acute pulmonary edema. *The Lancet.* 1967; April, 15:849.
21. Owen DRJ, MacAllister R, R Sofat. Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive Heart Failure: What Is the Evidence? *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2015; 98(2):119-121.
22. Collins S, Storrow AB, Albert NM, Butler J, Ezekowitz J, Felker GM, et al. Early management of patients with acute heart failure: State of the art and future directions. A consensus document from the society for academic emergency medicine/heart failure society of america acute heart failure working group. *J Card Fail.* 2015;21(1):27–43.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33: 2551–67.

24. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL, Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(16):1515–21.
25. Januzzi Jr JL, Camargo CA, A Saif, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948–954.
26. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. 2013. *J Am Coll Cardiol*; 61: 1498-1506.
27. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama*. 2005;294(15):1944–56.
28. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med*. 2006;2128–35.
29. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619.
30. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4).
31. Nicolau J, Timerman A, Marin-Neto J, Piegas L, Barbosa C, Franci A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:1–61.
32. Alpert JS, Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction The Joint European Society of Cardiology / American College of Card. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):959-69
33. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525–38.
34. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes S H, Aboul-Enein F, Cohen I et al. Prognostic Significance of Dyspnea in Patients Referred for Cardiac Stress Testing. *New England Journal*. 2005;353: 2239–46.

35. Taniguchi H, Iwasaka T, Takayama Y, Inada M. Pulmonary edema after anteroseptal acute myocardial infarction. *Chest J.* 1993;103(6):1688-1691.
36. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet Jean-Philippe, Cremer J, Falk V et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014. *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–619.
37. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M et al. M. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *New Eng J Med.* 2012; 367:2375-2384.
38. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic Efficiency of Troponin T Measurements in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1991; 83:902-912.
39. Alcalai R, Planer David, Culhaoglu Afsin. Acute Coronary Syndrome vs Nonspecific Troponin Elevation *Clinical Predictors and Survival Analysis.* *Arch Inter med.* 2007; 167:278-281.
40. Lozano I, Barriales V, Rondan J, Suarez C. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and composite end points in randomized trials. *Am Heart J.* 2010;160:47.
41. Costa FM, Ferreira J, Aguiar C, Mendes M. Impact of ESC / ACCF / AHA / WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years. *Eur Heart J.* 2012;2544–50.
42. Morrow DA, Cannon CP, Frey MJ, Vicari R, Robertson DH, Hille DA, et al. Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit From an Early Invasive Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction Results From a Randomized Trial. *Jama.* 2001;286(19):2405–12.
43. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med.* 2009;9361(27):858–67.
44. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(9):868–77.
45. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Rosjo H, Saltyte Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1240–9.

46. Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJL, Santos ES dos, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):502–10.
47. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):9–13.
48. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252–7.
49. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin in the Distinction of Acute Myocardial Infarction From Acute Cardiac Noncoronary Artery Disease. *Circulation.* 2012;126:31-40.
50. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem.* 2012;58(1):209–18.171827.
51. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252–7.
52. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, et al. Multicenter Evaluation of a 0-hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med.* 2016;68(1): 76-88.
53. Bakal RB, Hatipoglu S, Kahveci G, Omaygenc MO, Unkun T, Akgun T, et al. Determinants of high sensitivity troponin T concentration in chronic stable patients with heart failure: Ischemic heart failure versus non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Cardiol J.* 2014;21(1):67–75.
54. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: Prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1071–8.
55. Koide K, Yoshikawa T, Nagatomo Y, Kohsaka S, Anzai T, Meguro T, et al. Elevated troponin T on discharge predicts poor outcome of decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2010;25(3):217–22.
56. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) III clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1643-50.

57. Boden WE, O'Rourke R a., Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in Patients with Acute Non-Q-Wave Myocardial Infarction Randomly Assigned to an Invasive as Compared with a Conservative Management Strategy. *Surv Anesthesiol.* 1999;43(5):253–4.
58. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E et al. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354(9180):708–15.
59. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet.* 2002;360(9335):743–51.
60. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MK, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1879–87.
61. Neumann, Franz-Josef Kastrati, Adnan, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn Hans-Peter at al. Evaluation of Prolonged Antithrombotic Pre-Treatment (cooling-off strategy) Before Intervention in Patients with Unstable Coronary Syndrome. *Jama.* 2003; 290(12):1593-99.
62. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1095–104.
63. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand Jean-Pierre, Faxon DP, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. 2009;360(21):2165-75.
64. Littmann L. Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1106–10.
65. Purek L, Christ A, Klima T, Pfisterer ME, Perruchoud AP, Mueller C. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(5): 598–602.
66. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, Rossi JS, Davidson CJ, Filippatos G, et al. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease. Early Assessment and Treatment. *J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology Foundation.* 2009;53(3):254–63.
67. Kramer K, Kirkman P, Kitzman D, Little WC. Flash pulmonary edema: Association with hypertension and reoccurrence despite coronary revascularization. *Am Heart J.* 2000;140(3):451–5.

68. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, Nunez E, Gattis W, Abraham WT, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes : A report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(12):1215–23.

APÊNDICE

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Telefones e os contatos:

Título do Projeto: Preditores de Síndrome Coronariana Aguda em Pacientes Admitidos com Edema Agudo de pulmão

Pesquisadores responsáveis:

Maria das Neves Dantas da Silveira Barros, Luís C. L. Correia

Instituição a que pertence os pesquisadores responsáveis: Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco – Procape Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela aprovação do projeto: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz / Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (81-31841271) e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (71- 3276 8265)

Telefones para contato: Maria das Neves Dantas da S. Barros (81-87822904 ou 31817111/31817139) (71-99711032).

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos **RG:** _____

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**Preditores de Síndrome Coronariana Aguda em Pacientes admitidos com Edema Agudo de pulmão**”, pesquisadores: **Maria das Neves Dantas da Silveira Barros, Luís C. L. Correia**

Este estudo foi idealizado porque o Edema Agudo de Pulmão, doença que o Sr (a) se apresentou na Emergência, é uma entidade clínica muito observada na nossa prática médica, de alta gravidade, mas com tratamento efetivo, quando instituído precocemente. Até o presente momento, não há descrito qual é o doente, após melhora clínica, deverá ou não permanecer hospitalizado, porque esta doença pode ser a apresentação de um infarto agudo do miocárdio (do coração).

Sua participação no referido estudo será no sentido de responder a entrevista elaborada pelos pesquisadores, como tempo dos sintomas que vem apresentando, outras doenças que tem, presença ou não de vícios e o histórico familiar de doenças. Será respeitada a privacidade, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, o identificar. O sigilo será mantido.

Dentre os benefícios esperados pelo estudo está a possibilidade de uma alta hospitalar precoce, após a resolução dos sintomas, expondo menos o indivíduo a infecção hospitalar e disponibilizando os leitos hospitalares para quem precisa. Uma definição padronizada de quais exames dispendiosos e de riscos serão solicitados, de forma rotineira, após a suspeita de infarto do coração.

Os exames necessários ao esclarecimento da doença em questão que são solicitados comumente são exames de sangue, ecocardiograma, radiografia de tórax e cateterismo cardíaco. O cateterismo cardíaco será o exame que orientará o tratamento. É um exame que tem risco, os mais comuns são hematoma e dor onde foi colocado o cateter, habitualmente na região inguinal, local que é feito o exame, mas que estas complicações têm curta duração. Problemas renais podem surgir, mas são evitados por meio de uma prescrição médica criteriosa de outros medicamentos que aumentam o risco de lesão renal e por uma hidratação com soro fisiológico antes do procedimento. Morte e acidente vascular cerebral são raras complicações. Existe também uma pequena quantidade de radiação, a radiação é um dos fatores de risco para o câncer.

O Sr.(a) pode ainda recusar-se a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e se, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que venha recebendo.

É assegurado(a) a assistência durante toda a pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Enfim, tudo o que queira saber antes, durante e depois de sua participação. O contato poderá ser mantido através dos pesquisadores, cujos telefones para contato estão acima citados, bem como através do respectivo Comitê de Ética em Pesquisa. Cujo endereço é Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, Av. D. João VI, 275, PAV.II 2º andar, CEP: 40290-000, Salvador-BA. Telefone: (71) 32768200.

Eu, _____, com RG _____, nascido em ____/____/____, natural de _____, cuja nacionalidade é _____, após ter sido orientado (a) quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há interesses financeiros envolvidos em minha participação.

Recife, _____ de _____ de _____

Assinatura ou impressão datiloscópica
do(a) voluntário(a) ou responsável legal
(rubricar as demais folhas)

Assinatura do responsável pelo Estudo
(rubricar as demais folhas)



Apêndice 2 - Questionário

Fez cateterismo 1 Não 2. Sim
Se não fez, razão:

1. Sem indicação
2. Uremia
3. Não aceitou



RG:

PROJETO SOCORRO
CARDIOLOGICO
DE PERNAMBUCO
PROF. LUIZ TAUBERES



Desfecho:

1. Alta sem intervenção
2. Alta com ATC
3. Alta programação Cirurgia
4. Óbito

Reinternação 1. Não 2. Sim

Prevalência e Preditores de Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Pacientes Admitidos com Edema Agudo de Pulmão de Origem Indeterminada

1. Nome			
2. Registro	3. Data e hora da admissão:	4. Tempo do sintoma até a chegada no Procaped	5. Data alta:
6. Nascimento	7. Idade em anos:	8. Profissão (se aposentado, a anterior):	
8. Mãe:		9. Naturalidade e procedência:	
10. Endereço			
11. Telefones Identificar contato			
12. Atendimento pré-hospitalar: 1. Não 2. Sim <input type="checkbox"/>		14. Pressão arterial do encaminhamento: PS: <input type="checkbox"/> PD: <input type="checkbox"/> 1. < 100 1. < 60 - 89 2. > 100 - 139 2. 90 - 119 3. < 140 3. 120 - 140 4. > 140 - 179 4. > 140 - 150 5. > 180 mm 5. > 150	
13. Data e hora que procurou o atendimento hospitalar: ____/____/____ h ____ min		15. Medicações do atendimento pré-hospitalar/ dose 1. Não 2. Sim <input type="checkbox"/> 1. Isordil SL 2. Furosemida venosa 3. Nitroglicerina 4. Clopidogrel 5. Heparina 6. Nebulização 7. AAS 8. Morfina 9. Corticoide 10. Amiodarona 11. Digital 12. Dolantina 13. Betabloqueador 14. Outros	
16. Diagnóstico etiológico AIH/Ficha atendimento 1. Não definido <input type="checkbox"/> 2. Hipertensivo <input type="checkbox"/> 3. Isquêmico 4. Valvulopatia 5. Isquêmico/hipertensivo 6. Isquêmico/valvulopatia 7. Outro		17. Tempo da dispneia ao atendimento hospitalar 1. < 1 h <input type="checkbox"/> 2. > 1h - 1 dia <input type="checkbox"/> 3. > 1 dia - 1 semana 4. Semanas a meses 5. Anos	
19. Outros sintomas antecedendo o quadro (x) 1. Não 2. Sim Quanto tempo? 1. Edema MMII..... <input type="checkbox"/> 2. Síncope..... <input type="checkbox"/> 3. Palpitação..... <input type="checkbox"/> 4. Tosse mucoide..... <input type="checkbox"/> 5. Tosse com secreção amarela..... <input type="checkbox"/> 6. Febre..... <input type="checkbox"/> 7. Dispneia prévia..... <input type="checkbox"/> 8. Sudorese..... <input type="checkbox"/>		20. Sentiu dor ou desconforto torácico antes da falta de ar? 1. Não <input type="checkbox"/> 2. Sim <input type="checkbox"/>	
23. Primeiro episódio de dor ou desconforto 1. Não <input type="checkbox"/> 2. Sim <input type="checkbox"/>		22. Tempo de início da dor ou desconforto torácico até a dispneia? 1. Hora antes a 1 dia 2. 2 dias - 1 semana 3. Semanas a meses 4. Anos <input type="checkbox"/>	
24. Se não, a DT tem a mesma característica de antes 1. Não 2. Sim <input type="checkbox"/>		25. Após caracterização da dor/desconforto, considera sugestiva de isquemia 1. Não 2. Sim <input type="checkbox"/>	
25. Localização da dor ou desconforto 1. Anterior <input type="checkbox"/> 2. Retroesternal 3. Precordial 4. Dorso 5. MSE 6. MSD 7. Epigástrica		26. Irradiação da dor 1. MSD <input type="checkbox"/> 2. MSE 3. Dorso 4. Mandíbula 5. MSD e MSE 6. Não há 7. outros	
27. Duração da dor/desconforto 1. < 20 min 2. > 20 min 3. + de 1 h <input type="checkbox"/> 4. horas 5. 1 dia 6. > 1 dia a três dias 7. Dias a semanas Número de horas/dias: _____		28. Característica da dor (se mais de uma, marcar o que disse sentir mais vezes) 1. Opressiva <input type="checkbox"/> 2. Furada 3. Queimando 4. Rasgando 5. Não definida	
29. Fatores precipitantes da dor 1. Esforço <input type="checkbox"/> 2. Decúbito 3. Refeição 4. Estresse 5. 1 + 2 6. Não há		30. Antes da dispneia 1. Comeu mais sal que habitual 2. Parou alguma medicação prescrita 3. Parou todas as medicações 4. Teve febre 5. Teve resfriado 6. Tomou alguma medicação fora da prescrição Qual? 7. Não sentiu nada 8. Estresse emocional	

31. Quais medicações tomava?		1. Não 2. Sim (x)	Dose/dia	Por que BRA – descrever se há efeito	Conhece Programa FPB 1. não 2. sim
1. AAS					
2. Betabloqueador - nome					
3. BRA - nome					
4. Digoxina					
5. Diurético de alça- nome					
5. Diurético tiazídico - nome					
6. Espironolactona					
7. Estatina					
8. IECA - nome					
9. Hidralazina – nome					
10. Nitrato – nome					
11. Bloqueador dos canais de cálcio - nome					
12. Broncodilatador - nome					
11. Outros - nome					
32. Tempo de doença cardíaca atual Se tinha dispneia prévia ou DT prévia		1. Não 2. Sim	Número do tempo	Faz acompanhamento médico?	Última consulta em
1. Não se aplica				1. Não 2. Sim	
2. Episódica (nº dos episódios:)				Nº de consultas ano 1. Nenhuma 2. Uma 3. Uma a duas 3. Três a quatro 4. Mensal	
3. Dias					
4. Semanas					
5. Meses					
6. Anos					
33. DAC documentada. Data da intervenção Artéria		1. Não 2. Sim	Como?	1. Angina prévia 2. IAM 3. CRM 4. ATC 5. CATE 6. IAM+ CRM 2+3 7. IAM+ATC 2+4 8. Eco/cintilo 9. IAM/ATC/CRM 2+3+4	
34. Internamento por DAC		1. Não 2. Sim	Nº de vezes	Tempo Max em dias quando teve o diagnóstico de DAC	1. < 1 dia 2. > 1-2 3. > 2-7 dias 4. > 7 dias
35. Antecedentes		1. Não 2. Sim	Tempo	Outros Comentários (dizer em miocardiopatia a designação que tem)	
1. Valvulopatia					
2. Miocardiopatia				Como feito o diagnóstico?	
3. Dislipidemia					
4. Diabetes				Insulinodependente: 1. Não 2. Sim	
5. HAS					
6. Doença renal				Dialítica: 1. Não 2. Sim. Tempo diálise:	
7. DAOP					
8. AVC					
9. EAP prévio			Número	EAP tempo do 1º: 1. < 1 semana 2. 1 – 1 mês 3. > 1 mês – 2 meses 4. > 2 meses – 6 meses 5. > 6 meses – 1 não 6. > 1 ano	
				Último EAP tempo: 1. < 1 semana 2. 1 semana – 1 mês 3. > 1 mês – 2 meses 4. > 2 meses – 6 meses 5. > 6 meses – 1 não 6. > 1 ano	
10. Asma			Tempo		
11. DPOC			Qual?		
12. Outras doenças					
36. História familiar de DAC precoce se idade abaixo de 55 anos e mulher, 65 anos. Ver tempo de aparecimento da doença atual, se se aplica		1. Não 2. Sim		Grau de parentesco: 1. Mãe 2. Pai 3. Irmãos 4. Tios 1º grau 5. Primos 1º grau 6. Pai e mãe	
35. Vícios		1. Não 2. Sim	Nunca teve	Quantidade/dia	Tempo de uso 1. < 1 ano; 2. 1 – 5 anos 3. > 5-10 4. > 10 anos – 20 anos 5. > 20 anos
					Tempo que parou 1. < 1 mês; 2. 1 mês-6 meses 3. > 6 meses – 1 ano 4. > 1 ano – 2 anos 5. > 2 anos
1. Tabagismo					
2. Etilismo					
3. Drogas ilícitas					
37. Exame físico na admissão:		PA:	FC:	Saturação:	Respiratório: 1. Normal 2. Sem crepitanes 3. Com Crepitanes 4. Com sibilos e ou roncos 5. Com crepitanes e sibilos

38. Exame físico da coleta - data		Tempo da avaliação até as medidas 1. <1 dia 2. 1-2 dias 3. > 2- 3 dias 4. >3-4 5. > 5 dias		
Cintura abdominal (cm):	Sopros: 1. Não 2. Sim	Intensidade: 1.+ / 2.++/3.+++/4.++++	Localização: 1.M 2. A 2. T 4. P	
Pulsos assimétricos: 1.Não 2.Sim	Ictus desviado: 1. Não 2. Sim	Impulsão mesocárdio: 1. Não 2. Sim		
Abdome		1. Normal	2. Hepatomegalia	3. Ascite
		4. Ascite e Edema de parede	5. Edema de parede	
Edema de MMII: 1. Não 2. Sim	Outros dados relevantes do exame físico: sopro abdominal ou carotídeo			
39. Drogas utilizadas na admissão do Procace e 1ª prescrição (x)	1. Não 2. Sim	Qual?	Dose na admissão	Dose na 1ª prescrição
1. Nitroto Sublingual				
2. Nitroglicerina				
3. Nitroprussiato de sódio				
4. Diurético - qual				
5. Morfina				
6. AAS				
7. Clopidogrel				
8. Estatina - qual				
9. IECA - qual				
10. BRA - qual				
11. Heparina - qual				
12. Betabloqueador - qual				
13. Espironolactona				
14. Digital - qual				
15. Nebulização com B2				
16. Nebulização com B2 e Atrovent				
17. Corticoide venoso				
18. Corticoide oral				
19. Outras - especificar				
40. Fez uso de AAS, Clopidogrel, Heparina plena em até 5 dias da admissão? 1. Não 2. Sim AAS <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Heparina <input type="checkbox"/>				
41. Utilizou VNI na admissão ou pré-hospitalar?	1. Não 2. Sim		42. Utilizou VM	1. Não 2. Sim
Tempo: 1. < 1 dia 2. > 1 – 2 dias 3. > 2 dias – 7 dias 4. > 7 dias – 2 semanas 5. 2 semanas – 1 mês 6. > 1 mês			Nº vezes de TOT 1. 1 2. 2 3. 3 ou mais	
43. Foi para UCO?	1. Não 2. Sim		44. Fez traqueostomia	1. Não 2. Sim
45. Exames realizados de importância anteriormente (CATE/ECO/Cintilografia) 1. Não 2. Sim	Data		Laudo (ECO FE/ AE/DDVE/DSVE/ Deficit segmentar) Cate (% obstrução e lesões acometidas) DA/DG/CX/Mg/CD/DP/VP LD, LM e LS / cintilografia laudo /cintilografia – nesta sequência. Se ATC reforçar, qual a artéria	
A. Ecocardiograma				
B. Cate cardíaco				
C. Cintilografia miocárdica				
D. ECG				
46. Exames realizados no internamneto	Data		Laudo - número	
A. Ecocardiograma				
B. Cateerismo Cardíaco				
C. Cintilografia miocárdica				
D. ECG				
E. RX TÓRAX				

47. LABORATÓRIO\DATA	VR – método								
HEMOGLOBINA									
VCM/HCM									
LEUCÓCITOS									
PLAQUETAS									
GLICEMIA									
UREIA/CREATININA									
SÓDIO									
POTÁSSIO									
COLESTEROL TOTAL									
HDL									
LDL									
TRIGLICERÍDEOS									
BNP									
HG GLICADA									

VR: valor de referência Colocar método:

VR -método	1º dia –colocar em ordem da saída do laboratório	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
CKMB							

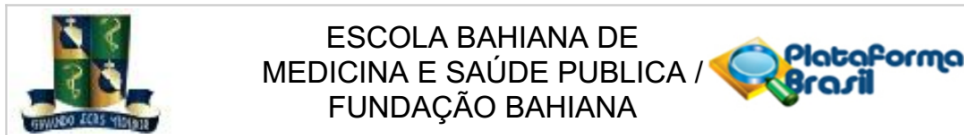
VR-método	1ª	2ª	3ª	24h = 1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
TROPONINA										

Avaliação clínica /sobrevida	Alta	3 meses	6 meses	12 meses
1. Não 2.Sim				

Intervenção	Alta	3 meses	6 meses	12 meses
1. Não 2.ATC 3. CRM 4. Tratamento clínico para DAC				
Função renal	1ª semana após alta: data		Dias após o cate	
U				
C				
Na				
K				
INTERCORRÊNCIAS/EVENTO NA 1ª SEMANA				

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado de CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preditores de síndrome coronariana aguda em pacientes admitidos com edema agudo de pulmão

Pesquisador: Maria das Neves Dantas da S. Barros

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05503912.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 242.116

Data da Relatoria: 27/02/2013

Apresentação do Projeto:

problema de saúde pública, devido o número aumentado de hospitalizações que causa. Caracteriza-se, por intenso desconforto respiratório agudo acompanhado de ruídos pulmonares (crepitações) e, habitualmente, sudorese. Em geral é revertido rapidamente se tratado de forma adequada. A fisiopatologia decorre do aumento súbito da pressão de enchimento ventricular e, conseqüentemente, da pressão capilar pulmonar. O principal fator fisiopatológico é a perda da complacência miocárdica e a principal causa imputada é a isquemia miocárdica, com ou sem a um evento isquêmico agudo. Outras causas de EAP na ausência da doença cardíaca são: sobrecarga de líquido, hipertensão arterial, disfunção da válvula mitral e aórtica, doença renal e exacerbação de uma insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica. Dentre causas que exacerbam os sintomas da insuficiência cardíaca têm-se: interrupção ou inadequação do tratamento

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

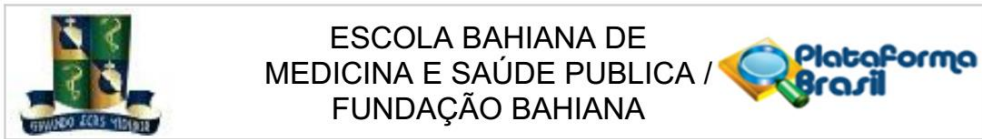
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



adotado, isquemia miocárdica, infecção, arritmias cardíacas e anemia. O antecedente de dispneia prévia paroxística noturna ou ortopneia devem levantar a suspeita de uma etiologia cardíaca, assim como achado de um sopro, ou uma terceira bulha, mas a sensibilidade destes achados é baixa. Já o antecedente de infecção, broncoaspiração, trauma e múltipla transfusão sanguínea devem ser relacionados ao EAP não cardiogênico. Os critérios diagnósticos de EAP de etiologia isquêmica, até o presente momento, não foram definidos. Existem fatores de confusão no diagnóstico, sobretudo, quando essa síndrome se apresenta sem alterações eletrocardiográficas evidentes de infarto agudo do miocárdio e a troponina é positiva. A

troponina tem valor prognóstico bem definido como um marcador sérico de evento cardíaco futuro. Há estudos demonstrando que a troponina na síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnível do segmento ST se expressa com um maior valor numérico e com descenso mais rápido que aquele observado na insuficiência cardíaca descompensada⁵. Contudo, não há dados na literatura que possam distinguir EAP secundário a uma instabilidade de uma placa aterosclerótica de outras etiologias, isto sendo ainda um desafio na prática clínica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar os preditores independentes de síndrome coronariana aguda em pacientes admitidos por edema agudo de pulmão cardiogênico. A partir dos preditores independentes, criar um escore de probabilidade diagnóstica de síndrome coronariana aguda associada ao edema agudo de pulmão cardiogênico.

Objetivo Secundário: Avaliar a acurácia do biomarcador troponina de alta sensibilidade em relação à presença de síndrome coronariana aguda. Descrever as prevalências das diferentes etiologias presumidas

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

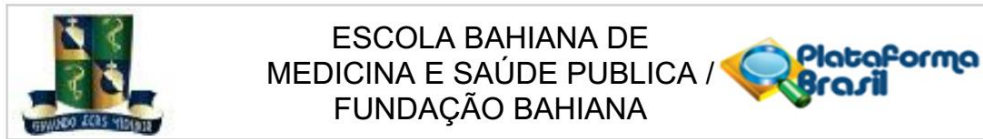
UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



de edema agudo de pulmão. Comparar o prognóstico em seguimento de longo prazo dos pacientes definidos como síndrome coronariana aguda e as demais etiologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Inerente ao cateterismo cardíaco, procedimento já utilizado na prática clínica nas condições acima
Benefícios: Definir a população de pacientes com edema agudo de pulmão que necessitará de cateterismo cardíaco na fase hospitalar, definindo os pacientes que terão alta precoce após melhora.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O local de coleta de dados será em uma Unidade de emergência cardiológica (carta de anuência devidamente anexada ao projeto), de caráter prospectiva, a partir da história clínica, exame físico e informações de exames

complementares e a seleção dos indivíduos será feita de forma consecutiva à admissão hospitalar após a data da coleta do primeiro caso. A partir do conjunto de informações registradas durante todo o internamento, dois cardiologistas experientes definirão se a etiologia do edema agudo de pulmão é síndrome coronariana aguda (variável de desfecho dicotômica). Serão realizados exames específicos, quando necessário de acordo com protocolo já estabelecido no Serviço.

Projeto exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de forma adequada.

Recomendações:

No TCLE deverá constar como CEP de referência para dúvidas/denúncias o de fácil acesso ao usuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sanadas as pendências anteriormente assinaladas, Projeto passível de aprovação.

Situação do Parecer:

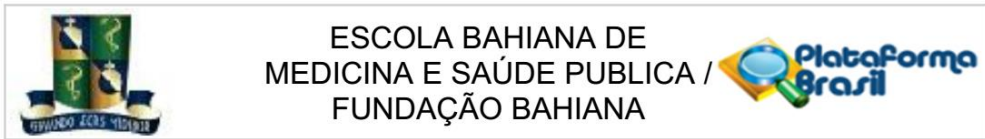
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



SALVADOR, 10 de Abril de 2013

Assinador por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.290-000
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br

Anexo 2 – Artigo: Acute Pulmonary Edema and Elevated Troponin



LITERATURE REVIEWS

ACUTE PULMONARY EDEMA AND ELEVATED TROPONIN

• *what is their significance? clinical review* •

*Maria das Neves Dantas da Silveira Barros**, *Vander Weyden Batista de Sousa***, *Isabelle Adjanine Borges de Lima****, *Cecília Raquel Bezerra Marinho Nóbrega****, *Isabelle Conceição Albuquerque Machado Moreira*****, *Suzana Marine Duarte Martins Dourado*****, *Bruna Maria Simões Andrade*****, *Virgínia da Silva Batista******, *Maria Cleide Freire Clementino da Silva******

Corresponding author: Maria das Neves Dantas da Silveira Barros - mndantas@hotmail.com.br

* PhD Student in BAHIANA - School of Medicine and Public Health. Master's degree in Medicine in São Paulo University. Medical doctor at the Pernambuco Cardiovascular Emergency Room, Brazil

** Clinical Cardiology Intern at FCM/UPE and at the Pernambuco Cardiovascular Emergency Room - PROCAPE. Medical doctor at Prontolinda, Pernambuco, Brazil

*** Intern at the Pernambuco Cardiovascular Emergency Room - PROCAPE

**** Medical doctor's degree in the University of Pernambuco, Brazil

***** Biologist's degree in the University of Pernambuco, Brazil

***** Biomedic at the Pernambuco University Central Laboratory, Brazil

Abstract

Acute pulmonary edema (APE) is a clinical condition characterized by severe acute respiratory distress, frequently accompanied by crackling lung sounds and sudoresis. One classification system divides APE into cardiogenic or non-cardiogenic adult respiratory distress syndrome – ARDS. This study reviews cardiogenic APE, which is the most severe clinical presentation of heart failure (ADHF), and its relationship with the increase of troponin along with other factors such as abnormalities in the electrocardiogram (ECG) that may be mistaken for acute coronary syndrome (ACS). Atypical symptoms could occur in the presentation of ACS in 8,4% of cases, as has been shown in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE): dyspnea (49%), sudoresis (26%), nausea or vomiting (24%) and syncope (19%). The CK-MB enzyme was replaced by cardiac troponin (cTn) as the chosen marker of myocardial necrosis in the diagnosis of AMI in the late 90s. The cTn is a marker of cardiac damage, not just cardiac ischemia, and this may pose questions as whether there is a myocardium infarction or not. The positive results of a cTn should be interpreted considering the clinical signs of myocardial ischemia. The challenge remains and further studies are needed to aid in accurate diagnosis of both conditions (APE and ACS) as well as cases in which one results from the other because the role of coronary artery disease in acute heart failure has not been well studied in clinical trials.

Keywords: Pulmonary Edema; Heart Failure; Acute Coronary Syndrome; Troponin.

• Submitted on 05/02/2016 and accepted for publication on 05/24/2016 •

DOI: 10.17267/2317-3386bjmh.v4i2.923



LITERATURE REVIEW

Acute pulmonary edema (APE) is a clinical condition characterized by severe acute respiratory distress accompanied by crackling lung sounds and most often, intense sudoresis.

One of the classifications divides APE into cardiogenic and non-cardiogenic categories (adult respiratory distress syndrome - ARDS). Amongst these two types, there are pathophysiological differences. The first is caused by increased hydrostatic pressure in the pulmonary capillary bed and the second type by increased permeability in the alveolar-capillary membrane.

The difference between the two forms is not always possible to define, but the clinical history is of great value, since the diseases related to each type are well recognized. Diagnostic error may occur due to coexistence of other diseases in the same individual. The leading causes of cardiogenic APE are diseases in the left ventricle or the left atrium while non-cardiogenic APE (ARDS) may be caused by infection (pneumonia, sepsis) and trauma with multiple transfusions and aspiration. Paroxysmal nocturnal dyspnea, orthopnea, presence of murmurs or third heart sound increase the possibility of cardiac etiology for the APE; however, the accuracy to make the diagnosis of these findings is low.⁽¹⁾

The focus of this review is the cardiogenic APE, which is the most severe clinical presentation of heart failure (ADHF), and its relationship with the increase of troponin and other factors, such as abnormalities in the electrocardiogram (ECG) which may be mistaken for acute coronary syndrome (ACS), since atypical symptoms could occur in the presentation of ACS in 8,4% of the cases as shown in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE): dyspnea is the most common presentation (49%), followed by sudoresis (26%), nausea or vomiting (24%) and syncope (19%).⁽²⁾

The pathological process of cardiogenic APE is due to plasma extravasation within the lung interstice and alveoli, resulting from increased left ventricular filling pressure and therefore, pulmonary capillary pressure, usually at levels above 18 mmHg. The exact mechanism of the

sudden increase in pulmonary capillary pressure is not clearly established yet; however, the accepted pathophysiological factor is the loss of myocardial compliance.

Decompensated heart failure is a frequent condition in the emergency rooms and a public health concern due to the increased number of hospitalizations it causes.⁽³⁾ It is one of the most frequent causes of morbidity and mortality in the industrialized world and is the leading cause of hospitalization in patients over 65 years old.^(4,5) Therefore, in light of the aging population, the number of cases of HF tends to increase and consequently, their hospitalization.

Acute Pulmonary Edema (APE) was considered, among the modalities of acute HF, second in hospital costs, being exceeded only by cardiogenic shock.⁽⁶⁾ Often, their anatomical substrate is severe coronary artery disease (CAD),⁽⁷⁾ and the main cause of chronic heart failure (HF).⁽⁸⁾

The factors involved in HF exacerbation are: interruption or non-adherence to the treatment, myocardial ischemia, infection, cardiac arrhythmias and anemia.⁽⁹⁾ It is considered one of the greatest life threatening cardiovascular emergencies. For this reason, the diagnosis and therapy requires quick medical attention.

In the absence of previous heart disease, the causes of APE to be considered are: fluid overload, hypertension, acute dysfunction of the mitral and/or aortic valve, renal disease and exacerbation of a systolic or diastolic heart failure. Cardiac tumors and pulmonary embolism are other possible causes.

Another cause related to APE, often defined as a synonym for "flash" edema is the renal artery stenosis, recognized by Pickering in 1988 and designated Pickering syndrome by Messerli et al, which defined "flash edema" as the term to describe more dramatically decompensated heart failure (APE), and not necessarily renal artery stenosis. The prevalence of renal artery stenosis > 50% is estimated at 8%, ranging from 3.1 to 22.9% in patients with high probability of disease who were

referred for investigation of renal artery stenosis. Around 20% of these patients have significant stenosis.⁽¹⁰⁾

The diagnosis of APE is essentially clinical, with sudden dyspnea, crackling in pulmonary auscultation, cold skin and sometimes intense sudoresis as symptoms. The people at risk of developing this disease are adults with diabetes mellitus (DM), hypertension and heart disease.

Chest radiography is considered by many authors as a criteria to identify the APE. Pulmonary venocapillary congestion and interstitial edema are the most specific findings. However, in 20% of acute heart failure situations there are no findings, mainly in patients with CHF.⁽¹¹⁾ The hypoxemia that accompanies the intense respiratory distress can be detected by blood gas analysis or pulse oximetry.

Routine laboratory tests, such as blood count, urea, creatinine, potassium and glucose should be requested. Biomarkers such as troponin and B-type natriuretic peptide investigations must be ordered depending on the clinical conditions, although some authors recommend mandatory troponin dosages, justified by the association between APE and ischemic heart disease. The B-type natriuretic peptide (BNP) or its N-terminal precursor (NT-pro-BNP) have been shown to be useful in the evaluation of dyspnea, especially when the etiology is uncertain.⁽¹²⁾ Both have shown a better performance in the diagnosis of acute HF than chest X-ray, as it has been showed in a multivariate model in which the NT-pro-BNP was the strongest predictor to acute heart failure and the interstitial edema on chest X-ray was present only in 42%.⁽¹³⁾

The electrocardiogram (ECG) does not provide diagnosis, but it may suggest the cause and/or precipitating factor of HF. The findings with greater likelihood ratio (LR) for heart failure highlight the atrial fibrillation (LR = 3.8, 95% CI 1.7 to 8.8), followed by new T waves (LR = 3.0, 95% CI from 1.7 to 5.3).⁽¹⁴⁾ Echocardiography is a very useful examination to assess ventricular function and to define the therapy after the episode. Coronary angiography should be ordered, undoubtedly, if the clinical course is related to the acute phase of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

The classic treatment for this serious syndrome consists of intravenous diuretics, vasodilators - venous and sublingual - and oxygen therapy. Diuretics are drugs still classically used in the treatment of acute HF, despite the lack of evidence of their best mode of administration and effect on mortality rates.^(15,16) Because of the severity of APE, intravenous administration is the routine prescription. Non-invasive ventilation has been recommended in the treatment of this respiratory discomfort because it reduces mortality and the need for intubation.⁽¹⁷⁾

The association between APE and acute myocardial infarction (AMI) is described by several authors and in epidemiological surveys. Due to the lack of specificity of clinical, electrocardiographic and biomarkers used in the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS), the prevalence of this association - APE and AMI - may vary and do not represent, in fact, the reality, overestimating the diagnosis of AMI associated to APE. Knowing that myocardial ischemia is one of the main factors involved in the genesis of the APE does not mean that there is an ongoing AMI, especially if the troponin is elevated, because dyspnea is not the most frequent presentation of AMI, neither is positive troponin pathognomonic of heart attack.

Javed et al. showed that only 34,2% of patients with increased troponin had AMI, reinforcing the importance of recognizing the causes that lead to its increase and demonstrating that 2/3 of troponin are not due to heart attack.⁽¹⁸⁾

Some authors have defined APE with a positive myocardial necrosis marker (MNM) as an clinical expression of a ACS without ST elevation,^(7,19) ie, when the MNM are raised in the context of APE, they consider as a non-ST-elevation AMI associated APE, since CKMB rises twice the normal reference value with or without ECG changes. This is probably the reason that some doctors interpret that a positive necrosis marker in the APE is associated with an acute coronary event. On the other hand, the markers should not be used with diagnostic purposes in patients with STEMI and the doctors should not wait for the results to come in before starting to treat patients.⁽²⁰⁾

Troponin (Tn) is a protein of the thin filament of cardiac and skeletal muscle. The troponin complex is composed of three distinct proteins, each participating in the process of regulating the excitation-contraction of the muscle fiber. This complex consisting of TnI, TnT and TnC. TnC is expressed genetically in the skeletal muscle and TnI and TnT are specific to the heart muscle, thus called cardiac troponin - cTn. They are usually undetectable in the circulation and when are released by the heart muscle could represent a cardiac injury signal. Any type of injury, not only ischemic, can cause the cTn to be detected in the serum. New laboratory tests have allowed greater accuracy for detecting cTn since they were first introduced in the 1990s,⁽²¹⁾

when they were first used as a risk marker in ACS and as a marker of necrosis in 2000, when the first universal definition of myocardial infarction was written.⁽²²⁾

Since then, the CK-MB enzyme was replaced by cardiac troponin (cTn) as the marker of myocardial necrosis of choice in the diagnosis of AMI. Given that cTn is a marker of cardiac damage, not just cardiac ischemia, and also that in many cases there is a high probability of association with atherosclerotic disease, but not necessarily with acute ischemia, only clinical symptoms and subsequent evaluations may clarify the cause of increased cTn, which are different, as shown below in table - 1.⁽²³⁾

Table 1 - Increased Cardiac Troponin in the absence of ischemic heart disease

1) Damage caused by secondary myocardial ischemia (AMI type 2)
Tachyarrhythmia and bradyarrhythmia
Aortic dissection
Hypertension or hypotension (e.g.: hemorrhagic shock, hypertensive emergency)
Severe aortic valve disease
Acute and chronic heart failure with or without coronary heart disease
Hypertrophic cardiomyopathy
Coronary vasculitis (e.g.: systemic lupus erythematosus, Kawasaki disease)
Endothelial dysfunction without coronary obstruction (e.g.: cocaine use)
2) Damage not related to myocardial ischemia
Heart bruising
Surgical incision
Radiofrequency or ablation procedure
Rhabdomyolysis with cardiac involvement
Myocarditis
Cardiotoxic agents, such as anthracyclines, herceptin carbon monoxide poisoning
Burns over 30% of body surface
3) Multifactorial or indeterminate group
Apical ballooning syndrome
Severe pulmonary embolism or pulmonary hypertension
Peripartum cardiomyopathy
Acute neurological disease (e.g.: stroke, trauma)
Infiltrative diseases (e.g.: Amyloidosis, sarcoidosis)
Extreme exercise
Sepsis
Acute respiratory failure
Multiple defibrillation

The peak time and duration of troponin response depend on the mechanism of the injury, the dose and the frequency of the administration test. A pre-analytical evaluation of the method used in each institution must be made by its medical staff. It is recommended by consensus that the value of troponin represented by myocardial injury is the value above the 99th percentile of that in healthy people and that the coefficient of variation is <10%.

Because the overvaluation of the troponin in some guidelines related to heart disease, several clinicians interpret the increased level of troponin as a synonym of AMI, resulting in an undervaluation of the clinical signs of myocardial ischemia. This must have led to an over diagnosis of AMI and the negative consequences was that its treatment may cause bleeding and complications of coronary angiography without the benefit of the diagnosis of AMI, when these measures are adopted. Thus, the interpretation of a positive troponin should be linked to the more classic symptoms of each disease and associated with other predictors that can improve the diagnosis, as it was showed in the study of Alcalai et al,⁽²⁴⁾ in which among 615 patients with elevated troponin T; 53% had a diagnosis of acute coronary syndrome, in the remaining 41% the increase was due to nonthrombotic troponin elevation and in 6% the cause could not be identified.

The first generation of the cTn allowed detection in 4-12 hours after the onset of the myocardial injury peaking between 12 to 48 hours. This marker has an area under the curve – receiver operating characteristic curve (ROC) – similar to CK-MB. The ROC curve is a graph that expresses the sensitivity versus 1-specificity and it is used to evaluate the performance of a test. The new tests of cTn high sensitivity (cTn- hs) provides more than 90% of sensitivity for the diagnosis of AMI within 2 hours of symptoms. With the possibility of detection of troponin on tenfold lower values and increased sensitivity in the first 2-3 hours of admission, the ability to exclude or diagnose AMI was increased and the possibility of early discharge was greater.⁽²⁵⁾

The main objective of further testing of cTn-hs is to hasten the diagnosis and to implement therapy earlier, reducing the overcrowding of emergency

rooms. But the implications of early diagnosis need to be evaluated carefully. Regardless of whether the test is or is not sensitive enough, the positivity of this marker needs to be contextualized regarding the clinical conditions and the necessary causes of its increase should be recognized in order to avoid the over diagnosis of an acute coronary syndrome.

It is recommended that, in the presence of chest pain, if the first cTn-hs is normal, the second sample is measured in three hours, and if there is an increase $\geq 50\%$, the diagnosis of AMI can be confirmed (increase $\geq 20\%$ also was able to establish this diagnosis). Thus, minor changes in troponin, below 20% of the normal value, are considered sufficient to rule out AMI when the clinical situation is clear and the pretest probability is low for ACS.⁽²⁶⁾

The kinetics of troponin is essential when trying to differentiate chronic from acute myocardial damage, as well as if the appropriate increase is, or is not, secondary to myocardial ischemia (AMI type 1). The higher the value, the greater the likelihood of AMI.⁽²⁷⁾ However, there is no clear numerical definition for this distinction between two diseases that can occur independently or in an associated manner. Considering APE with positive myocardial necrosis marker, either elevated CK-MB or troponin, as a clinical expression of ACS, can generate greater cost and risk, both by the higher request of cardiac catheterization, as well as with the longer hospital stays.

Therefore, AMI definition is subject to confounders, by the lack of specificity of the clinical condition, changes in the electrocardiogram and increases of troponin. Since dyspnea can be a presentation of myocardial ischemia, as evidenced in the GRACE registry⁽²⁸⁾ and Thygesen et al⁽²⁶⁾ and also recognizing that chest pain can be an expression of other acute cardiac diseases, the definition of APE precipitated by an unstable atherosclerotic plaque is virtually impossible, except in STEMI, where the ECG has a characteristic evolution.

Rising of troponin in acute or chronic HF has no clear mechanism; it has been attributed to the myocardial injury, the myocardial infarction type 2 or the use of drugs to treating acute decompensated HF. Differentiating whether the increased troponin

caused or was caused by the ADHF is a major challenge for the clinician. Some authors suggest coronary angiography for this differentiation, which is difficult, since the main cause of heart failure is coronary artery disease itself. Moreover, the only certainty that increased troponin would be caused by an acute coronary event would be the angiographic visualization of intracoronary thrombus associated with a correlation between electrocardiographic findings and the culprit artery.

Most studies that have defined percutaneous intervention as the best treatment in the presence of an ACS had as inclusion criteria the symptom of chest pain suggestive of myocardial ischemia in the last 24 hours of admission, associated with increased markers of myocardial necrosis level and/or ECG changes compatible with ischemia. In these studies, there is no referral of inclusion of APE as clinical criteria. So to consider patients with APE and elevated level of marker of myocardial necrosis as an ACS and treat them with antiplatelet drugs and percutaneous intervention is a course of action that still needs confirmation in studies.

The likelihood of misdiagnosis increases when electrocardiographic changes are observed, as marked T wave inversion and increased QT interval, in the presence of the EAP, without representing an acute coronary.⁽²⁹⁾

Thus, the challenge remains, and further studies are needed to aid in accurate diagnosis of both conditions (APE and ACS) as well as cases in which one results from another, because the role of coronary artery disease in acute heart failure has not been properly studied and understood in clinical trials.⁽⁹⁾ This question will probably be solved if a new test of high sensitivity and specificity, not only to detect myocardial injury, but to detect necrotic injury due to ischemia, should be developed. In addition, acute pulmonary edema should also be included in the next randomized clinical trials of ACS without elevation of ST.

REFERENCES

1. Ware LB, Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2788-96.
2. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Send J, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.
3. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LAZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.3):1-65.
4. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, et al. Acute heart failure syndromes: Emergency department presentation, treatment, and disposition: Current approaches and future aims: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(19):1975-96.
5. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
6. Harjola VP, Costa S, Sund R, Ylikangas S, Siirilä-Waris K, Melin J, et al. The type of acute heart failure and the costs of hospitalization. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):103-5.
7. Pena-Gil C, Figueras J, Soler-Soler J. Acute cardiogenic pulmonary edema. Relevance of multivessel disease, conduction abnormalities and silent ischemia. *Int J Cardiol*. 2005;103(1):59-66.
8. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*. 2001;22(3):228-36.

9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
10. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: The Pickering Syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2231-5.
11. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):13-18.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
13. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.
14. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 2005;294(15):1944-56.
15. Biagi RW, Bapat BN. Furosemide in acute pulmonary oedema. *Lancet.* 1967;1(7494):849.
16. Owen DR, MacAllister R, Sofat R. Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive Heart Failure: What Is the Evidence? *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):119-21.
17. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, et al. Meta-analysis : Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary. *Ann Int Med.* 2010;152(9):590-600.
18. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104(1):9-13.
19. Figueras J, Peña C, Soler-Soler J. Thirty day prognosis of patients with acute pulmonary oedema complicating acute coronary syndromes. *Heart.* 2005;91(7):889-93.
20. Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):502-10.
21. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;83(3):902-12.
22. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.
23. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-206.
24. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):276-81.
25. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med.* 2009;361(8):858-67.
26. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-57.
27. 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.

28. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
29. Littmann L. Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1106-10.