

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



ESCORE SYNTAX PREDIZ EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À CINEANGIOCORONARIOGRAFIA ELETIVA PARA INVESTIGAÇÃO  
DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FELIPE COSTA FUCHS

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro  
Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

PORTO ALEGRE, 2012

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

*ESCORE SYNTAX PREDIZ EVENTOS CARDÍACOS MAIORES EM PACIENTES  
SUBMETIDOS À CINEANGIOCORONARIOGRAFIA ELETIVA PARA INVESTIGAÇÃO  
DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA*

FELIPE COSTA FUCHS

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,  
para obtenção do grau de Mestre em  
Cardiologia.

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2012

Fuchs, Felipe Costa

ESCORE SYNTAX PREDIZ EVENTOS CARDÍACOS  
MAIORES EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
CINEANGIOCORONARIOGRAFIA ELETIVA PARA  
INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA ARTERIAL  
CORONARIANA / Felipe Costa Fuchs. -- 2012.  
58 f.

Orientador: Jorge Pinto Ribeiro.

Coorientador: Sandra Costa

Fuchs.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de  
Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Doença arterial coronariana. 2. SYNTAX escore.  
3. Revascularização do miocárdio. I. Ribeiro,  
Jorge Pinto, orient. II. Fuchs, Sandra Costa,  
coorient.  
III. Título.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Professor Associado do Departamento de Medicina Interna, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Chefe da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento

Doutorado em Fisiologia Aplicada pela Boston University (1985) Livre-docente pela Universidade de São Paulo (2000)

Pesquisador II do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Costa Fuchs

Professora Adjunta do Departamento de Medicina Social, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Doutora em Medicina: Clínica Médica, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pós-doutorado em Saúde Internacional pela *Johns Hopkins University, MD, USA*

Pesquisadora IA do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## **LOCAL DE REALIZAÇÃO**

- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmão e noiva, pelo estímulo

Aos pacientes, que são alvo de nosso aprendizado e exercício profissional

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Jorge Pinto Ribeiro, meu orientador, o agradecimento pelas oportunidades e pelo estímulo à busca incessante do alto padrão de assistência e pesquisa, características que norteiam sua carreira e me inspiram desde a graduação.

À Professora Doutora Sandra Costa Fuchs, co-orientadora e minha mãe, pela incansável disponibilidade, paciente orientação e incomparável fibra, além de todo amor de mãe que um filho pode esperar.

Ao Professor Doutor Flávio Danni Fuchs, meu pai e modelo de médico e pessoa, cuja ajuda foi essencial no preparo dessa dissertação.

À minha noiva, Cassiana Burtet Abreu, pelo amor, compreensão e apoio ao longo desses anos, além de compartilhar comigo sonhos e objetivos de vida.

Ao hemodinamicista, Professor Doutor. Marco Wainstein, amigo e Professor, pelas oportunidades de aprendizado, vivências e por ser um modelo de hemodinamicista competente e reconhecido.

Ao Dr. Rodrigo Wainstein, amigo e instrutor, pelo treinamento e abertura de oportunidades e perspectivas.

Ao colega Dr. Luiz Carlos Bergoli, amigo e companheiro nesse aprendizado, pela valiosa ajuda ao longo do projeto

Às colegas Vanessa Zen e Alessandra Kerkhoff, pela inestimável colaboração durante as várias etapas da pesquisa.

## **SUMÁRIO**

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS E QUADRO	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
REVISÃO DA LITERATURA	13
Epidemiologia da doença arterial coronariana	13
Fisiopatologia da doença arterial coronariana	14
Diagnóstico da extensão e gravidade da Doença Arterial Coronariana através de cateterismo cardíaco	15
Intervenção coronária percutânea	18
Extensão e quantificação anatômica da Doença Arterial Coronariana	19
Escore SYNTAX	20
a. Escore SYNTAX como preditor de desfechos cardiovasculares	21
b. Análise de concordância e confiabilidade do Escore SYNTAX	26
c. Uso do escore SYNTAX em rotina diagnóstica angiográfica	27
OBJETIVOS	28
REFERÊNCIAS	29
ARTIGO CIENTÍFICO	34
CONCLUSÕES	57



## **LISTA DE FIGURAS**

Figure 1: Flowchart of Patients. MACE\* as defined in methods section.

Figure 2: ROC curve for MACE (cardiac death, myocardial infarction and late revascularization)

Figure 3: Kaplan-Meier Curve for MACE According to SYNTAX Score

## **LISTA DE TABELAS E QUADRO**

Quadro 1. Principais indicações para realização de cineangiocoronariografia

Tabela 1. Estudos que testaram o escore SYNTAX como preditor de desfechos cardíacos

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

Table 3. Treatment After the Index Angiography

Table 4. Cumulative Clinical Outcomes Across SXscore Categories

Table 5. Hazard Ratios For Major Clinical Outcomes According to SXscore

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DAC: doença arterial coronariana

ECAM: eventos cardíacos adversos maiores

ICP: intervenção coronária percutânea

CAD: coronary artery disease

MACE: major adverse cardiac outcomes

SXscore: SYNTAX score

PCI: percutaneous coronary intervention

CABG: coronary artery bypass surgery

HR: hazard ratio

ICC: intraclass correlation coefficient

## RESUMO

**Introdução:** A classificação de lesões coronárias por diferentes escores angiográficos ajudam a estabelecer o prognóstico da doença arterial coronariana (DAC), mas os escores não são amplamente utilizados na prática clínica. O escore SYNTAX prediz eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) em pacientes tratados por intervenção coronária percutânea (ICP) em vários cenários clínicos. A habilidade desse escore em prever desfechos em pacientes com suspeita de DAC submetidos à cineangiocoronariografia diagnóstica ainda não foi avaliada.

**Objetivos:** Avaliar a capacidade prognóstica do escore SYNTAX em prever ECAM, em uma coorte de pacientes submetidos à cineangiocoronariografia eletiva.

**Métodos:** O escore SYNTAX foi calculado prospectivamente em 895 pacientes arrolados em uma coorte de pacientes com suspeita de DAC, submetidos a cineangiocoronariografia eletiva, no Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil. Os escores SYNTAX foram estratificados nas seguintes categorias: SYNTAX<sub>ZERO</sub>: 0 (n=495), SYNTAX<sub>BAIXO</sub>:  $\geq 0$  and  $< 23$  (n=346) e SYNTAX<sub>ALTO</sub> (n=54). O desfecho primário foi ECAM, um composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia. Desfechos secundários foram os componentes do ECAM e morte por qualquer causa.

**Resultados:** No total, 895 pacientes com escore SYNTAX foram incluídos na coorte e acompanhados, em média, por  $1,8 \pm 1,4$  anos. Para 495 pacientes o escore SYNTAX foi 0 (55,4%), sendo positivo em 400 (44,6%), variando de 1 a 43 com uma média de 12,6 (intervalo de confiança, IC, de 95% 11,7–13,4). O desfecho primário ocorreu em 2,2, 15,3 e 20,4% das categorias SYNTAX<sub>ZERO</sub>, SYNTAX<sub>BAIXO</sub>, SYNTAX<sub>ALTO</sub>, respectivamente. Pacientes das categorias SYNTAX<sub>BAIXO</sub> e SYNTAX<sub>ALTO</sub> obtiveram um *hazard ratio* (HR) ajustado, para ECAM, de 7,0 (IC 95% 3,6-13,4) e 12,3 (IC 95% 5,2-29,0), comparados à categoria SYNTAX<sub>ZERO</sub>, respectivamente. Para morte por qualquer causa, HR para os grupos SYNTAX<sub>BAIXO</sub> e SYNTAX<sub>ALTO</sub> foram de 0,8 (IC 95% 0,4-1,7) e 4,1 (IC 95% 1,8-9,3), respectivamente. Morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia tiveram associação significativa com a categoria SYNTAX<sub>ALTO</sub> (P<0,001)

**Conclusões:** Escore SYNTAX prediz, independentemente, ECAM em pacientes com suspeita de DAC submetidos à cineangiocoronariografia eletiva. O uso rotineiro dessa ferramenta pode ajudar a identificar os pacientes com pior prognóstico neste cenário.

## ABSTRACT

**Background:** The classification of coronary lesions by several scores helps to establish the prognosis of chronic coronary artery disease (CAD), but they are not widely used in clinical practice. The SYNTAX score (SXscore) can predict major adverse cardiovascular events (MACE) in patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI), in multiple clinical scenarios. Its ability to predict outcomes in patients with suspected CAD submitted to diagnostic angiography has not been tested to date.

**Objectives:** To evaluate the prognostic performance of the SXscore to predict MACE in a cohort of patients undergoing elective coronary angiography.

**Methods:** The SXscore was calculated prospectively in 895 patients enrolled in a cohort of patients with suspected CAD submitted to coronary angiography at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The SXscore was stratified in the following categories: SXscore<sub>ZERO</sub>: 0 (n=495), SXscore<sub>LOW</sub>: >0 and <23 (n=346) and SXscore<sub>HIGH</sub>: ≥23 (n=54). Primary outcome was MACE, a composite of cardiac death, myocardial infarction, and late revascularization. Secondary endpoints were the components of MACE and death from any cause.

**Results:** In total, 895 patients with SXscore were included in the cohort and followed, on average, by  $1.8 \pm 1.4$  years. There were 495 patients with a score of 0 (55.4%) and 400 (44.6%) with positive scores, ranging from 1 to 43, with a mean of 12.6 (95% CI 11.7–13.4). The primary outcome occurred in 2.2%, 15.3% and 20.4% of the SXscore<sub>ZERO</sub>, SXscore<sub>LOW</sub>, and SXscore<sub>HIGH</sub>, respectively ( $P < 0.001$ ). Patients in the SXscore<sub>LOW</sub> and SXscore<sub>HIGH</sub> categories had an adjusted hazard ratio (HR) for MACE of 7.0 (95% CI 3.6-13.4) and 12.3 (95% CI 5.2-29.0) compared to the SXscore<sub>ZERO</sub> category, respectively. For all-cause death, HR for SXscore<sub>LOW</sub> and SXscore<sub>HIGH</sub> were 0.8 (95% CI 0.4-1.7) and 4.1 (95% CI 1.8-9.3), respectively. Cardiac death, MI, and late revascularization were all significantly associated with the SXscore<sub>HIGH</sub> category ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** SXscore independently predicts MACE in patients with suspected CAD submitted to elective coronary angiography. The routine use of this tool may help to identify patients with worse prognosis in this scenario.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Epidemiologia da Doença Arterial Coronariana

Doença arterial coronariana é a principal causa de morte na população ocidental, tendo sido responsável por cerca de 7,3 milhões de mortes no mundo, em 2008.(1) Apesar da diminuição da taxa de mortalidade por doença arterial coronariana nos países desenvolvidos observada nos últimos vinte anos,(1) ainda foi responsável por uma em seis mortes em 2008, nos Estados Unidos. Essa taxa correspondeu a 405.309 óbitos, o que significou cerca de metade do total por doença cardiovascular.(2) Naquele país, 67% das mortes por doença cardiovascular ocorreram em indivíduos acima dos 75 anos.(2)

A dimensão da carga econômica, decorrente de doença cardiovascular, pode ser verificada em populações como a americana, para a qual há dados estatísticos e recursos disponíveis em relação ao custo de altas tecnologias para fins assistenciais. Doença cardiovascular e acidente vascular encefálico foram responsáveis por 16% da despesa total com saúde em 2008 nos Estados Unidos (2), superando os custos dispendidos com câncer e neoplasias benignas. O custo estimado foi 297,7 bilhões de dólares, incluindo 179 bilhões de dólares em custos diretos (médicos, outros profissionais, hospitalização, medicações e custos domiciliares, excluindo assistência de enfermagem domiciliar) e 118,5 bilhões dólares em perda de produtividade futura atribuída a doença cardiovascular prematura e mortalidade por acidente vascular encefálico (custos indiretos). A projeção para 2030 prevê um custo anual de 834 bilhões de dólares.(2)

Na população americana, dados do *Framingham Heart Study* mostraram que, em indivíduos livres de doença cardiovascular aos 50 anos, o risco de homens virem a desenvolver foi 51,7% e 39,2% para mulheres, com sobrevivência média de 30 e 36 anos, respectivamente.(3)

No Brasil, houve redução de 41% na mortalidade por doença cardiovascular, no período de 1991 a 2009.(4) Entretanto, persiste sendo a principal causa de morte, responsável por 319.066 óbitos em 2009, 31% do total. Doença arterial coronariana é responsável por taxa de mortalidade de 88/100.000 em homens e 51/100.000 em mulheres.

Azambuja et al. avaliaram o impacto econômico dos casos graves de doença cardiovascular no Brasil em 2004.(5) Baseado em dados secundários, estimaram um custo anual de R\$ 30,8 bilhões, ou R\$ 9.640 por paciente, somando os custos diretos e indiretos. Levando em consideração somente os custos diretos, corresponderam a 8% do gasto total do país com saúde.

## **2.Fisiopatologia da Doença Arterial Coronariana**

Doença arterial coronariana caracteriza-se, usualmente, por obstrução de artérias coronárias decorrente de placa ateromatosa e seu acometimento é uma das principais manifestações clínicas de aterosclerose. A patogênese envolve desequilíbrio no metabolismo lipídico e resposta imune inadequada, levando à inflamação crônica da parede de artérias.(6) Além desses, fatores hemodinâmicos e relacionados à função endotelial contribuem para a patogênese e progressão da aterosclerose.

O processo aterosclerótico sistêmico afeta artérias de médio e grande calibre como aorta, carótidas e coronárias, em proporção variável, mas as coronárias epicárdicas são particularmente vulneráveis.(7) Placas ateroscleróticas podem surgir precocemente na vida e o padrão é a evolução silenciosa até a vida adulta.

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose não estão completamente elucidados, mas ativação endotelial parece ter um papel no processo, facilitando o estado inflamatório que atua em mecanismos de progressão da doença.(8) O endotélio vascular constitui a camada celular interna em contato direto com a corrente sanguínea, sendo responsável pela produção de uma série de substâncias regulatórias com funções secretoras, mitogênicas e constritoras, agindo na parede celular. Além disso, exercem papel central na coagulação sanguínea, tanto no estado fisiológico de homeostase quanto em estados patológicos envolvendo erosão de placa aterosclerótica e trombose superimposta.(8)

Usualmente, quando uma placa aterosclerótica resulta em estenose superior a 50% do diâmetro do vaso (ou uma redução maior que 75% da área transversal), restrição ao fluxo sanguíneo coronariano durante exercício físico causa angina.(9) Eventos coronarianos agudos geralmente ocorrem quando a erosão de uma placa leva a formação de trombo. Lesão da camada íntima do vaso expõe matriz trombogênica ou conteúdo lipídico, desencadeando o processo. No infarto agudo do miocárdio, a

oclusão do vaso é mais significativa que na angina instável. Embolia distal de trombos também pode ser responsável por microinfartos.(9)

A progressão do processo aterosclerótico leva à manifestação clínica de doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular. No entanto, doença arterial coronariana possui outras causas não ateroscleróticas, como anomalias congênitas das artérias coronárias, ponte intramiocárdica, arterites coronarianas associadas à vasculites sistêmicas e a doença coronariana induzida por radiação.(10)

Estudo de coorte acompanhou 697 pacientes com síndrome coronariana aguda e que realizaram cateterismo cardíaco associado a ultrassom intravascular. Foram acompanhados em média por quase três anos e meio, e aproximadamente metade dos eventos cardíacos incidentes originaram-se de lesões diferentes das causadoras do evento inicial.(11) Análise retrospectiva das lesões demonstrou que a maioria apresentava estenose leve na análise visual ou à angiografia quantitativa. Além disso, na análise de ultrassom intracoronário apresentavam fibroateromas de capa fina, área luminal reduzida ou alta carga aterosclerótica ou um conjunto dessas características.

### **3. Diagnóstico da extensão e gravidade da Doença Arterial Coronariana através de cateterismo cardíaco**

A apresentação clínica da doença arterial coronariana é variável, mas usualmente inclui dor no peito, sintoma predominante nas anginas estável, instável, de Prinzmetal, microvascular e no infarto do miocárdio.(10) Eventualmente, o desconforto torácico pode não ser o sintoma predominante, como em pacientes com isquemia miocárdica silenciosa, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca e na morte súbita.

O processo diagnóstico depende, inicialmente, da apresentação clínica da doença arterial coronariana. Pacientes que apresentam sintomas aos esforços, por exemplo, usualmente são submetidos a exames diagnósticos não-invasivos.(12) De acordo com a avaliação não-invasiva e a sintomatologia do paciente, caracteriza-se a necessidade de realizar diagnóstico invasivo da doença arterial coronariana.(12)

Angiografia é realizada como parte da cateterização cardíaca, a qual inclui acesso ao ventrículo esquerdo e medidas hemodinâmicas.(13) Indivíduos com doença instável, especialmente infarto agudo do miocárdio, usualmente são submetidos à cateterismo



cardíaco como método diagnóstico e de pronta intervenção terapêutica.(13) A cineangiocoronariografia possibilita a visualização anatômica da circulação coronária e a detecção de obstruções coronárias, permitindo estabelecer o prognóstico da doença, além de indicações terapêuticas através de revascularização percutânea. A indicação de cineangiocoronariografia é feita quando os potenciais benefícios superam os riscos, seja para estabelecer o diagnóstico ou para intervenção terapêutica.(13) As principais indicações de angiografia coronária estão sumarizadas no Quadro 1.

A injeção intravascular de contraste gera silueta bidimensional do lúmen vascular, captado através de imagens de raios X.(13) A inserção de uma bainha arterial, com uma válvula hemostática, minimiza a perda de sangue e permite a troca de cateter. Há diversos tipos de cateteres, com diferentes curvaturas, para a mesma finalidade. Entre os diferentes tipos de cateter, dois têm um único furo no final e são concebidos para facilitar o encaixe controlado da ponta distal dentro do óstio da artéria coronária. Da mesma forma, existem cateteres mais apropriados para injeção seletiva de enxertos arteriais. O cateter “rabo de porco” apresenta orifício na ponta e diversos laterais na extremidade distal, sendo utilizado para cruzar a válvula aórtica e aferir medidas hemodinâmicas do coração esquerdo. Além disso, conectado a uma bomba injetora de contraste, esse cateter permite a opacificação do ventrículo esquerdo, visualizando-se a contração ventricular e possibilitando o cálculo da fração de ejeção.

Diferentemente da angiografia convencional, o ultrassom intravascular (IVUS, *intravascular ultrasound*) fornece imagem tridimensional da circunferência completa da artéria, permitindo a mensuração precisa de comprimento, espessura e composição de placas ateroscleróticas, além do diâmetro luminal mínimo do vaso.(14) IVUS é frequentemente utilizado para esclarecer achados angiográficos duvidosos e para identificar precisamente dissecções e trombos. Este recurso é mais utilizado em procedimentos de intervenção coronária percutânea, quando lesões a serem abordadas podem ser avaliadas antes, durante e após o procedimento, além de possibilitar a visualização da expansão dos stents.(14). Embora intervenções coronárias percutâneas guiadas por IVUS tenham reduzido as taxas de nova revascularização da lesão-alvo e reestenose angiográfica, não reduziram as taxas de eventos cardíacos maiores em metanálise publicada recentemente.(15)

## Quadro 1.Principais indicações para realização de cineangiocoronariografia

---

Dúvida quanto ao diagnóstico de angina (doença arterial coronariana não pode ser excluída por exames não-invasivos)

---

Angina classe I ou II, com teste não-invasivo positivo para isquemia ou angina classe III ou IV independente de teste não-invasivo

---

Síndrome coronariana aguda sem supra de médio e alto risco

---

Angina refratária ao tratamento clínico

---

Infarto agudo do miocárdio – especialmente choque cardiogênico, contra-indicação ou falha de trombólise farmacológica, reinfarto ou teste funcional positivo

---

Arritmia ventricular maligna

---

Angina após cirurgia de revascularização ou intervenção percutânea

---

Pré-operatório de cirurgia valvar em pacientes acima de 40 anos

---

Adaptado de Grech ED.(14)

Reserva de fluxo fracionada, (FFR, *fractional flow reserve*), diferentemente da angiografia convencional e do ultrassom intravascular, fornece informações sobre a importância fisiológica de uma lesão coronariana.(14) É utilizado quando a angiografia demonstra uma lesão intermediária e há dúvida sobre sua relevância clínica.

Adenosina intracoronária é utilizada para dilatação da árvore coronariana distal, permitindo incremento máximo do fluxo coronário. A guia para realização desse procedimento apresenta um transdutor de pressão na ponta, permitindo a aferição da pressão distal e proximal à estenose coronariana em estudo. Gradiente menor do que 0,80 caracteriza uma lesão como clinicamente significativa. O uso rotineiro de FFR em intervenção coronária percutânea reduziu significativamente as taxas de mortalidade e infarto do miocárdio em pacientes com doença multiarterial.(16)

Embora raras, as complicações maiores da cateterização cardíaca, mesmo quando realizadas por operadores experientes, incluem morte (1 em 1400), acidente vascular cerebral (1 em 1000) e dissecção coronária (1 em 1000), além de complicações no sítio de punção arterial (1 em 500).(14) Os riscos são aumentados em pacientes com co-morbidades. Outros preditores maiores incluem idade, complexidade da anatomia

coronariana (ex.: lesão de tronco de coronária esquerda), comprometimento da função ventricular esquerda doença valvar, cenário clínico (ex.: síndromes coronarianas agudas) e doenças não-cardíacas. As complicações mais comuns são menores e transitórias, sendo geralmente relacionadas à sangramento do sítio de punção, hematomas, pseudo-aneurismas, arritmias, reações ao contraste e reações vagais durante a inserção ou retirada da bainha arterial. O uso de contrastes com menor osmolaridade, não-ionônicos, acesso arteriais menos calibrosos (5 ou 6 French) e utilização de acesso radial contribuem para redução dessas complicações.(14)

### **3.1.Intervenção Coronária Percutânea**

Pacientes submetidos à cineangiocoronariografia usualmente apresentam manifestações clínicas, exame físico anormal ou exames não-invasivos alterados e, face ao resultado do procedimento angiográfico, são submetidos a uma de três possibilidades de tratamento: tratamento medicamentoso exclusivo e duas opções de revascularização, percutânea ou cirúrgica.(10) A superioridade de alguma dessas abordagens depende de muitas condições clínicas e anatômicas. Apesar de extensivamente investigadas por ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, persiste alguma controvérsia.(17)

A intervenção coronária percutânea é a revascularização do miocárdio mais utilizada atualmente, sendo que 596.000 pacientes foram submetidos a esse procedimento em 2009, nos Estados Unidos.(2) A angioplastia transluminal percutânea reduz a área estenótica com conseqüente aumento da área luminal mínima do vaso.(18) Embora angioplastia provoque compressão da placa aterosclerótica, a maior mudança na geometria luminal é causada pela fratura e fissura da mesma, o que ocorre na parede do vaso, em níveis diferentes de profundidade e extensão. Além disso, a associação de lesão endotelial e compressão das camadas média e adventícia aumenta a ativação celular e conseqüente hiperplasia neo-intimal. Essas alterações na parede do vaso causam as duas complicações mais freqüentes do procedimento: reestenose e trombose aguda– situações adversas que foram minimizadas com o uso rotineiro de stents.(18)

O uso de stents foi introduzido em 1986, com o objetivo de tratar dissecções arteriais causadas pela angioplastia. (19) Eles também reduzem o recolhimento elástico e remodelamento associado à reestenose, ainda que aumentem o risco de trombose subaguda (entre 24 horas e 30 dias após o procedimento). Apesar do uso rotineiro

de stents em cardiologia intervencionista, reestenose intra-stent e necessidade de nova revascularização mantêm prevalências elevadas, ocorrendo em até 30% dos casos.(18)

Essa complicação tardia foi atenuada marcadamente com o surgimento de stents farmacológicos, os quais são revestidos com um polímeros que liberam, gradualmente, drogas imunossupressoras capazes de inibir a proliferação neointimal.(19) Os stents farmacológicos diminuíram as taxas de reestenose com necessidade de nova revascularização para menos de 10%. Entretanto, geraram risco de trombose tardia (entre 30 dias e um ano após o procedimento) e muito tardia (após um ano). Levantou-se a possibilidade de que o polímero, que reveste as hastes metálicas dos stents, seria responsável por essa complicação.(20) Para tanto, foram desenvolvidos stents farmacológicos de segunda geração, com polímeros biocompatíveis e bioabsorvíveis, além de stents sem polímero. A segunda geração de stents farmacológicos também é caracterizada por stents com novas plataformas metálicas e novos fármacos imunossupressores. Essas diferenças acarretaram menores taxas de trombose tardia e muito tardia. Atualmente, estão sendo testados clinicamente stents de terceira geração, com estrutura biodegradável, com a expectativa de diminuir ainda mais as taxas de trombose tardia e reestenose.(21)

### **3.2.Extensão e quantificação anatômica da Doença Arterial Coronariana**

A tentativa de tornar mais objetiva a quantificação do comprometimento coronariano levou a criação de escores de gravidade. O escore de Gensini foi um dos primeiros a ser utilizado.(22) Caracteriza-se por um sistema de pontuação angiográfico baseado em angiografia coronariana quantitativa, levando em consideração a gravidade da lesão em cada segmento coronariano. No entanto, lesões em bifurcações, tortuosas e calcificadas não são pontuadas. O cálculo do escore de Gensini é complexo, baseando-se na gravidade de cada estenose coronariana e na importância anatômica do vaso.

O estudo CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) avaliou o valor prognóstico de diferentes escores angiográficos, em 8.773 pacientes com doença arterial coronariana que não foram submetidos à cirurgia ou o foram posteriormente.(23) A seleção de pacientes incluiu aqueles com lesões mínimas ou com maior gravidade. O percentual de estreitamento de segmentos arteriais foi estimado visualmente. O estudo concluiu que todos os escores apresentavam informações prognósticas relevantes e que

aproximadamente 80% da informação prognóstica contida em um escore encontrava-se nos demais.

Entretanto, a análise da angiografia coronariana continuou sendo predominantemente subjetiva, sem a utilização rotineira de escores angiográficos.

#### **4. Escore SYNTAX**

A consolidação dos procedimentos percutâneos de revascularização miocárdica e a decisão sobre qual método de revascularização a ser adotado em cada paciente estimulou a criação de um novo escore de quantificação anatômico da gravidade de doença arterial coronariana: o escore SYNTAX.(24). Ele foi desenvolvido para o ensaio clínico *SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery)*, que evidenciou a capacidade desse escore prever desfechos em pacientes submetidos à terapia de revascularização percutânea.(25) O objetivo do estudo foi comparar a eficácia da terapia de revascularização percutânea com stent farmacológico *versus* cirurgia de revascularização, em pacientes com doença arterial coronariana em três vasos ou lesão de tronco de coronária esquerda. O estudo SYNTAX demonstrou que pacientes com escores SYNTAX inferiores a 33 apresentaram taxas de eventos cardíacos maiores similares em doze meses em ambas as abordagens terapêuticas, percutânea ou cirúrgica. Seguimento de três anos desse estudo mostrou taxas de eventos cardíacos maiores semelhantes nos dois modos de revascularização apenas nos pacientes com escores SYNTAX menores que 23.(26) Nos pacientes com escores superiores a 23, a taxa de eventos cardíacos maiores foi significativamente maior no grupo submetido à revascularização percutânea.

O escore SYNTAX baseia-se em algoritmo angiográfico abrangente, incorporando várias classificações angiográficas validadas, baseadas na morfologia e localização da doença arterial coronariana e levando em consideração o impacto funcional da circulação coronariana sobre os componentes anatômicos, incluindo a presença de bifurcações, oclusões totais, trombos, calcificações e vasos de pequeno calibre.(24) O cálculo do escore SYNTAX reflete a dificuldade técnica da intervenção percutânea. Por exemplo, oclusões crônicas recebem maior pontuação, em função de serem tecnicamente difíceis de serem tratadas. Cada lesão coronariana com obstrução luminal maior ou igual a 50% em vasos com diâmetro maior ou igual a 1,5 mm é

pontuada, com pontuação decrescente à medida que a lesão localiza-se mais distalmente na árvore coronariana.

A caracterização da obstrução como superior a 50% e do tamanho do vaso como igual ou maior a 1,5 mm é feita segundo avaliação visual do examinador, o que confere um grau de subjetividade ao escore SYNTAX. O algoritmo para cálculo do escore encontra-se disponível online no site.(27)

#### **a. Escore SYNTAX como preditor de desfechos cardiovasculares**

Variações do escore SYNTAX original, incorporando variáveis clínicas e hemodinâmicas, foram desenvolvidas. Entre os novos escores destacam-se o Escore SYNTAX Funcional (28) e o Escore SYNTAX Clínico,(29) que aumentaram a capacidade do Escore SYNTAX como ferramenta prognóstica. Esse incremento em valor prognóstico seria esperado, tendo em vista que as variáveis incorporadas nos escores - idade, fração de ejeção, função renal e reserva de fluxo fracionada - apresentam valor prognóstico independente em cenários clínicos diversos.(16,30,31)

Atualmente o escore SYNTAX tem sido usado em conjunto com escores de estimativa de risco cirúrgico para definição da estratégia de revascularização. A associação do escore SYNTAX com o EUROSCORE para decisão terapêutica, contemplando risco cirúrgico e o benefício clínico de acordo com o perfil de risco do paciente e características angiográficas da circulação coronariana tem sido incorporada à prática clínica.(32,33)

Entretanto, em relação ao prognóstico dos pacientes submetidos à revascularização cirúrgica, o escore SYNTAX pouco acrescenta.(34) Estudo realizado em dois centros italianos comparou pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda submetidos à revascularização percutânea e cirúrgica divididos em dois grupos: escore SYNTAX menor ou igual a 34 e maior que 34. Ao término do estudo, revascularização percutânea apresentou mortalidade similar à revascularização cirúrgica em pacientes com escore menor ou igual a 34. Entretanto, nos pacientes com escore superior a 34 a revascularização percutânea apresentou uma mortalidade significativamente maior que a terapia cirúrgica, em concordância com os resultados do ensaio clínico original.

O escore SYNTAX, como preditor de eventos cardíacos maiores em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, foi testado em diversos estudos,

sendo os principais citados no Quadro 2. Em pacientes com síndrome coronariana aguda, o escore SYNTAX demonstrou ser um bom preditor de eventos cardíacos maiores.(35) Estudo italiano avaliou 2.627 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supra de ST, dividindo-os em três categorias, de acordo com o escore SYNTAX: menor que sete; maior ou igual a sete e menor que 13; maior ou igual 13. Análise multivariada apontou o escore SYNTAX como preditor independente de morte, morte cardíaca, infarto do miocárdio e nova revascularização do vaso alvo, após um ano.

O escore SYNTAX também foi avaliado como ferramenta preditora de eventos cardíacos maiores em estudo observacional aninhado a ensaio clínico randomizado, o *RESOLUTE Trial*.(36) Este estudo comparou dois stents farmacológicos de segunda geração e incluiu tanto pacientes com síndrome coronariana aguda como pacientes submetidos a procedimentos eletivos. O estudo avaliou o escore SYNTAX dividido em tercís: menor ou igual a nove, maior que nove e menor que dezessete e maior que dezessete, demonstrando maior taxa de eventos cardíacos maiores nos pacientes do tercil mais elevado, após seguimento de doze meses. Além disso, o escore apresentou um *hazard ratio* para eventos cardíacos maiores, infarto agudo do miocárdio e nova revascularização de 1,68 (1,43–1,96), 1,52 (1,17–1,99) e 1,75 (1,44–2,13), respectivamente. Entretanto, morte total não apresentou significância estatística. Os autores salientaram como possíveis limitações a variabilidade interobservador e intraobservador do escore SYNTAX, a ausência de algoritmos específicos para pacientes revascularizados e a falta de poder por tratar-se de análise de subgrupo.

Estudo com desenho semelhante, observacional aninhado ao ensaio clínico *LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus Erodable Stent coating) trial* também foi conduzido na Holanda por *Serruys et al* e obteve resultados similares, identificando o escore SYNTAX como preditor independente de desfechos clínicos após doze meses.(37) Entretanto, este estudo apresentou *hazard ratio* para morte total de 1,97 (1,29-3,01) a despeito de uma população de pacientes menos complexos em relação ao estudo anterior, com escore acima de 32 em 2,9% dos pacientes *versus* 4,4% do *RESOLUTE Trial*. No seguimento de dois anos do *LEADERS Trial*, o escore SYNTAX manteve-se como preditor independente de morte cardíaca e eventos cardíacos maiores.(38)

A capacidade do escore SYNTAX em predizer eventos cardíacos maiores em um período maior de seguimento também foi avaliada.(39) Estudo que utilizou a base de dados do *SIRTAX (sirolimus-eluting stent compared with paclitaxel-eluting stent for*

*coronary revascularization*) *Trial*, que comparou dois tipos de stents farmacológicos, revestidos com sirolimus *versus* revestidos com paclitaxel, evidenciou que o escore SYNTAX foi capaz de prever eventos cardíacos maiores após cinco anos de seguimento. Os pacientes foram divididos de acordo com o escore SYNTAX, em tercís: menor ou igual a sete, maior que sete e menor ou igual a quatorze e maior que quatorze. Pacientes do tercís mais elevado apresentaram maiores taxas de eventos cardíacos maiores após cinco anos em relação aos tercís mais baixos. Além disso, o escore foi preditor independente de desfechos após cinco anos, com uma área sob a curva de 0.61 (0.56–0.65).

No cenário de angioplastia primária para tratamento de síndromes coronarianas agudas com supra, o escore SYNTAX mostrou-se bom preditor de mortalidade total, acrescentando informações prognósticas além das fornecidas pelos fatores de risco tradicionais.(40)

Estudo observacional aninhado a dois estudos randomizados, englobando população de pacientes com infarto agudo do miocárdio, também identificou o escore SYNTAX como preditor independente de mortalidade e eventos cardíacos maiores.(41)

Ao contrário dos demais estudos, o registro multicêntrico *AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS – Stent)* não identificou o escore SYNTAX como preditor de desfechos cardíacos.(42) Esse estudo observacional investigou desfechos clínicos e angiográficos em pacientes com doença coronariana multiarterial após implante de stent farmacológico de primeira geração, incluindo pacientes com acometimento em dois ou três vasos, independente de intervenção percutânea ou cirurgia de revascularização prévias. Após seguimento médio de 753 dias, o uso do escore SYNTAX não previu a ocorrência de desfecho primário composto por infarto do miocárdio não-fatal, mortalidade por qualquer causa, revascularização de lesão alvo e eventos cerebrovasculares. Entre as potenciais explicações para tal achado estão a falta de pontuação de reestenoses intra-stent e estenoses de enxertos venosos, presentes em 30% dos casos.

Análise agregada de dados individuais avaliou a performance prognóstica do escore SYNTAX em desfechos clínicos de 6.508 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea.(43) Esse estudo incluiu pacientes submetidos a procedimentos eletivos e pacientes com síndrome coronariana aguda com e sem supra ST. O escore



mostrou-se preditor independente de mortalidade total, evento cardíacos maiores, infarto do miocárdio, nova revascularização e trombose de stent.

O somatório de evidências acumuladas em relação ao escore SYNTAX indicam que o mesmo é preditor independente de risco cardiovascular. Escores elevados indicam a existência de lesões complexas, de difícil abordagem, ou mesmo múltiplas lesões com outras características, como calcificação excessiva ou oclusões crônicas com saída de ramos no ponto de oclusão. Essas características muitas vezes impossibilitam a revascularização percutânea de determinado vaso, mas não impedem a revascularização através de enxertos venosos ou arteriais, o que explica o melhor desempenho cirúrgico nestes casos.

**Tabela 2. Estudos que testaram o escore SYNTAX como preditor de desfechos cardíacos**

Estudo original	n	Idade (anos) Média ±DP	População	Desenho	Escore SYNTAX Média ±DP ou mediana (IQR)	Desfechos clínicos	Escore SYNTAX
							Resultado de análise multivariada (HR; IC 95%)
<b>SIRTAX (39)</b>  (seguimento: 5 anos)	848	61,9 ±11,0	<i>All comers</i>	Análise de coorte aninhada a ECR	11,7 ±7,3	Morte total  Morte cardíaca  ECAM	AUC: 0,58 (0,51-0,65)  AUC: 0,63 (0,58-0,68)  AUC: 0,61 (0,56-0,65) HR: 1,03 (1,01-1,05)
<b>LEADERS (37)</b>  (seguimento: 1 ano)	1397	~64,6 ±10,8*	<i>All comers</i>	Análise de coorte aninhada a ECR	13,5 ±8,7	Morte total  ECAM	HR: 1,97 (1,29-3,01)  HR: 1,47 (1,19-1,81)
<b>MI-SYNTAXscore study (40)</b>  (seguimento: 1,5 anos)	669	64,9 ±12,3	IAM com supra	Estudo de coorte	Md=16 IQR: 9,5-23,0)	Morte total  ECAM	AUC: 0,60 HR: 1,52 (1,03-2,23)  AUC: 0,61 HR: 1,63 (1,17-2,27)
<b>RESOLUTE (36)</b>  (seguimento: 1 ano)	2033	63,8 ±10,9	<i>All comers</i>	Análise de coorte aninhada a ECR	14,6 ±9,2	Morte total  Morte cardíaca  ECAM	AUC: 0,57 HR: 1,19 (0,80-1,76)  AUC: 0,61  HR: 1,68 (1,43-1,96) AUC: 0,62
<b>Análise Individual de pacientes (43)</b>  (seguimento: 1 ano)	6508	63,80 ± 10,62	Análise individual de pacientes	Metanálise	16,7 ± 11,1	Morte total  IAM  ECAM  Revascularização repetida	HR: 1,40 (1,21–1,62)  HR: 1,33 (1,19–1,49)  HR: 1,30 (1,21–1,40)  HR: 1,29 (1,19–1,39)

Tabela 2. Cont.

Estudo original	n	Idade (anos) Média ±DP	População	Desenho	Escore SYNTAX Média ±DP ou mediana (IQR)	Desfechos clínicos	Escore SYNTAX Resultado de análise multivariada
<b>STRATEGY and MULTISTRATEGY (41)</b>  (seguimento: 1 ano)	807	63,63 ± 11,60	IAM com supra	Análise de coorte aninhada a ECR	13,9 ± 8,6	Morte total  ECAM	HR: 1,05 (1.00–1.09)  HR: 1,07 (1.04–1.10)
<b>ACUITY (35)</b>  (seguimento: 1 ano)	2627	60,71± 11,63	SCA sem supra	Análise de coorte aninhada a ECR	11,5± 8,4	Morte total  IAM  Morte cardíaca:	HR: 1,04 (1,01–1,07)  HR: 1,03 (1,02–1,05)  HR: 1,06 (1,03–1,09)

AUC: área sob a curva ROC

ECAM: eventos cardíacos adversos maiores

HR: hazard ratio

#### b. Análise de concordância e confiabilidade do Escore SYNTAX

A aplicação do escore para escolha do método de revascularização gerou a preocupação com o grau de concordância entre profissionais. Considerando-se que esse fator é importante para definir a conduta terapêutica, seria esperado que os estudos descrevessem detalhadamente quantos avaliadores participaram da atribuição do escore e qual foi a concordância entre eles. Alguns estudos não quantificaram a variabilidade inter e intra-avaliadores, ainda que tenham mencionado um revisor independente para resolver discordâncias.(34)

Os estudos que calcularam variabilidade entre observadores mostraram que o escore SYNTAX possui reprodutibilidade variável, dependente do grau de treinamento e da formação dos avaliadores.(44)

Estudo teve o escore SYNTAX determinado independentemente por dois cardiologistas intervencionistas em 76 angiografias.(45) O resultado foi um coeficiente de concordância Kappa entre 0,56 e 0,69, para variabilidade inter e intra-observador, respectivamente, valores considerados aceitáveis.(46)

Em outro estudo, o treinamento e a padronização dos observadores permitiu aumentar a concordância além do acaso com o escore SYNTAX.(47) Além disso, o estudo mostrou que técnicos em radiologia especializados em laboratório de hemodinâmica, com dez anos de experiência, em média, apresentaram melhor desempenho do que hemodinamicistas, com 7,5 anos de experiência em média, antes e após treinamento intensivo na determinação do escore. Avaliação feita pelos técnicos apresentou alta reprodutibilidade antes do treinamento, aumentando após o mesmo. Os hemodinamicistas apresentaram baixa reprodutibilidade antes do treinamento e melhoraram substancialmente após o mesmo, alcançando coeficiente Kappa de 0,76 (IC95%: 0,64-1,00) *versus* 0,84 (IC95%: 0,76-1,00), obtido pelos técnicos. Os hemodinamicistas sistematicamente subestimaram o número de lesões, bifurcações e doença em vasos de pequeno calibre, gerando escores menores do que os técnicos.

### **c. Uso do Escore SYNTAX em rotina diagnóstica angiográfica**

O desempenho prognóstico do escore SYNTAX foi demonstrado em diversos contextos, mas geralmente envolvendo análises secundárias de ensaios clínicos randomizados de stents coronarianas ou na vigência de doença arterial coronariana em fase aguda. A grande maioria dos procedimentos angiográficos, no entanto, são realizados em contexto eletivo e em pacientes que não estão participando de ensaios clínicos. Desconhece-se o desempenho prognóstico do escore SYNTAX em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana ou com doença conhecida mas não estratificada quanto ao risco, em cenário de atenção cardiológica ambulatorial. Se o escore SYNTAX mostrar bom desempenho prognóstico neste contexto, pode ser eventualmente incorporado ao processo decisório quanto a indicação terapêutica.

## OBJETIVOS

### GERAL:

Avaliar o desempenho do escore SYNTAX para prever eventos cardiovasculares maiores em uma coorte de pacientes submetidos eletivamente à cineangiogramia diagnóstica.

### ESPECÍFICOS:

1. Determinar a incidência de eventos cardiovasculares maiores em pacientes submetidos eletivamente à cineangiogramia diagnóstica através de curva de sobrevivência de Kaplan-Meier.
2. Avaliar confiabilidade inter e intra-observador para o escore SYNTAX, através do coeficiente Kappa e coeficiente de correlação intraclassa (ICC).
3. Estabelecer o valor preditivo do escore SYNTAX, através da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) e determinação de área sob a curva.
4. Avaliar a associação independente do escore SYNTAX com eventos cardiovasculares maiores, através de regressão de Cox.

## REFERÊNCIAS

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Geneva, 2011.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-97.
3. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-98.
4. Duncan BB, Stevens A, Betine P, et al. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. Em: Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=38462](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=38462).
5. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF; Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:422-27
6. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011;17:1410-22.
7. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:98–105.
8. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:492–99.
9. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Pathology* 2010;19:6–11.
10. Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares, Tradução da 8ª Edição. Rio de Janeiro. Elsevier; 2010.
11. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
12. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines: executive summary for coronary angiography. *Circulation* 1999;99:2345-57.
13. Redwood S, Curzen N, Thomas M. Oxford textbook of interventional cardiology. New York: Oxford University Press, 2010.

14. Grech ED. ABC of interventional cardiology. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: BMJ Publishing Group, 2011.
15. Sbruzzi G, Quadros AS, Ribeiro RA, et al. Intracoronary ultrasound-guided stenting improves outcomes: a meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:35-44.
16. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease 2-year follow-up of the FAME (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84.
17. Weintraub WS, Grau-Sepulveda, MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-77.
18. Hudson PA, Kim MS, Carroll JD. Coronary ischemia and percutaneous intervention. *Cardiovascular Pathology* 2010;19:12–21.
19. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
20. Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: developments and current status. *J Control Release*. 2012 Feb 17. [Epub ahead of print]
21. Garg S, Serruys PW. Coronary stents looking forward. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:S43–78.
22. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
23. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the coronary artery surgery study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71:1854-66.
24. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219–27.
25. Serruys PW, Morice, MC, Kappetein, PA, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-73.
26. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-34.
27. SYNTAX Working Group. SYNTAX score calculator. Disponível em: <http://www.syntaxscore.com>. Acessado janeiro 2012.

28. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1211–18.
29. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.
30. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
31. Ranucci M, Castelvecchio S, Menicanti L, et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119: 3053-61.
32. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010;159:103-9.
33. Metzler B, Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE - How good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost.* 2011;107:1-7.
34. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:731-38.
35. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389-97.
36. Garg S, Serruys PW, Silber S, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:432-41.
37. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:272-77.
38. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-



- eluting stent: two year follow-up results from the "all-comers" LEADERS trial. *EuroIntervention* 2011;7:605-13.
39. Girasis C, Garg S, Räber L. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J* 2011;32:3115-27.
  40. Magro M, Nauta S, Simsek C, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAXscore study. *Am Heart J* 2011;161:771-81.
  41. Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:66-75.
  42. Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, et al. 2-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry beyond the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:718-27.
  43. Garg S, Sarno G, Girasis C, et al. Patient level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) Score on 1-year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:645-53.
  44. Garg S, Girasis C, Sarno G, et al. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:946-52.
  45. Ibrahim TH, Mehmet E, Turgay I, et al. Reproducibility of syntax score: from core lab to real world. *J Interv Cardiol* 2011;24:302-6.
  46. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159 –74.

47. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:553-56.
48. Levine GL, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2011; 58:e44-122.

## **ARTIGO CIENTÍFICO**

SYNTAX Score Predicts Major Adverse Cardiac Events Among Patients who Underwent Coronary Angiography for Investigation of Chronic Coronary Artery Disease

A ser submetido ao *Journal of the American College of Cardiology*

SYNTAX Score Predicts Major Adverse Cardiac Events Among Patients who Underwent Coronary Angiography for Investigation of Chronic Coronary Artery Disease

Felipe C. Fuchs, MD<sup>1</sup>; Jorge P. Ribeiro, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Sandra C. Fuchs, MD, PhD<sup>1,2</sup>, on behalf of the co-investigators of EROS study

<sup>1</sup> Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, 2º. andar, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica, 5º. andar, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Running title: SYNTAX score predicts MACE

Address for correspondence:

Prof. Sandra C. Fuchs

Post-graduate Studies Program in Cardiology

Centro de Pesquisa Clínica, 5º andar

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ramiro Barcellos, 2350

90.035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Phone: + 5551-33597621

E-mail: [scfuchs@terra.com.br](mailto:scfuchs@terra.com.br)

Word count: 4789

Number of Tables: 5

Number of Figures: 3

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the prognostic performance of the SYNTAX score (SXscore) to predict major adverse cardiovascular events (MACE) in a cohort of patients undergoing elective coronary angiography.

**Background:** The classification of coronary lesions by several scores helps to establish the prognosis of chronic coronary artery disease (CAD), but they are not widely used in clinical practice. The SXscore can predict MACE in patients treated with percutaneous coronary intervention (PCI) in multiple clinical scenarios. Its ability to predict outcomes in patients with suspected coronary artery disease (CAD) submitted to diagnostic angiography has not been tested to date.

**Methods:** The SXscore was calculated prospectively in 895 patients enrolled in a cohort of patients with suspected CAD submitted to coronary angiography at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. The SXscore was stratified in the following categories: SXscore<sub>ZERO</sub>: 0 (n=495), SXscore<sub>LOW</sub>: >0 and <23 (n=346) and SXscore<sub>HIGH</sub>: ≥23 (n=54). Primary outcome was MACE, a composite of cardiac death, myocardial infarction, and late revascularization. Secondary endpoints were the components of MACE and death from any cause.

**Results:** In total, 895 patients with SXscore were included in the cohort and followed on average by  $1.8 \pm 1.4$  years. There were 495 patients with a score of 0 (55.4%) and 400 (44.6%) with positive scores, ranging from 1 to 43, with a mean of 12.6 (95% confidence interval, CI 11.7–13.4). The primary outcome occurred in 2.2%, 15.3% and 20.4% of the SXscore<sub>ZERO</sub>, SXscore<sub>LOW</sub>, and SXscore<sub>HIGH</sub>, respectively ( $P < 0.001$ ). Patients in the SXscore<sub>LOW</sub> and SXscore<sub>HIGH</sub> categories had an adjusted hazard ratio (HR) for MACE of 7.0 (95% CI 3.6-13.4) and 12.3 (95% CI 5.2-29.0) compared to the SXscore<sub>ZERO</sub> category, respectively. For all-cause death, HR for SXscore<sub>LOW</sub> and SXscore<sub>HIGH</sub> groups were 0.8 (95% CI 0.4-1.7) and 4.1 (95% CI 1.8-9.3), respectively. Cardiac death, MI and late revascularization were all significantly associated with the SXscore<sub>HIGH</sub> category ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** SXscore independently predicts MACE in patients with suspected CAD submitted to elective coronary angiography. The routine use of this tool may help to identify patients with worse prognosis in this scenario.

**Key Words:** SYNTAX score, coronary artery disease, major adverse cardiovascular events, coronary angiography;

**Abbreviations and acronyms:** SXscore: SYNTAX score CI: confidence interval, CAD: coronary artery disease, MACE: major adverse cardiac outcomes, HR: hazard ratio; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass surgery

## **INTRODUCTION**

The importance of coronary anatomy for the prognosis of chronic coronary artery disease (CAD) is well established (1). Prognostic scores of CAD based on coronary angiography were tested in the CASS (Coronary Artery Study) registry, showing that they were able to predict events, but in clinical practice they are not widely used (2).

The SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score (SXscore) is a comprehensive angiographic scoring system that was created based on coronary anatomy and lesion characteristics (3). It was initially developed to determine the extent of CAD and lesion complexity, which reflect the difficulties in performing myocardial revascularization, specially percutaneous coronary interventions (PCI). In the SYNTAX trial, high SXscore values (above 33) identified patients in whom coronary artery bypass surgery (CABG) resulted in better outcomes than PCI.(4). Follow-up of three years of this trial reclassified the candidates more suitable for CABG, rather than PCI, as being the patients with a SXscore above 23 (5).

The SXscore was developed to be used as a tool in the decision-making process and, later on, its usefulness has been expanded as a predicting score of major adverse cardiac events (MACE) in patients submitted to PCI (6-13). These included elective PCI, primary coronary interventions in acute myocardial infarction (MI), and in acute coronary syndromes. However, the majority of coronary angiographies are done for diagnostic purposes in patients with suspected CAD (14). The performance of the SXscore to establish the prognosis of these patients has not been reported to date, and is the aim of this investigation.

## **METHODS**

### Study design and population

This cohort study enrolled patients with suspected CAD submitted to elective coronary angiography at a reference hospital, in southern Brazil. Angiographies were indicated by physicians from the public health system, private practices, or from outpatient clinics. Patients underwent cardiac catheterization due to suspected CAD with or without previous noninvasive testing. Patients referred for angiography for suspected CAD and associated valvular heart disease were also included. Men and women aged 40 years or over were eligible for the study, but those who had previous coronary revascularization (surgical or percutaneous), chronic renal disease (previous medical

diagnosis or serum creatinine greater than 1.5 mg/dl), previous or current cancer, or severe psychiatric illness were excluded. Since previous studies have evaluated the performance of the prognostic value of the SXscore in acute coronary syndromes, patients recently admitted to the hospital for acute coronary syndromes were not included in the study.

#### Enrollment and study procedures

The protocol of the study was approved by the committee for ethics in research of the institution. At enrollment, patients were invited to participate and signed a written consent form. Interviews pertaining demographic and lifestyle characteristic as well as previous morbidity were done using a standardized questionnaire. After the performance of coronary angiography, all medical care, including revascularization decisions, was left to the clinicians taking care of the patients, with no interference of the investigators.

#### SXscore and angiographic analysis

The SXscore for each patient was calculated prospectively by scoring all coronary lesions producing a  $\geq 50\%$  diameter stenosis in vessels  $\geq 1.5$  mm, with the SXscore algorithm that is available at the SYNTAX Score website (15)

The angiographic visual analysis of the SXscore was done independently by two interventional cardiologists (FCF, LCB). They were trained in calculating the SXscore using the website tutorial. Afterwards they scored another 80 cases, which were extensively discussed with senior interventional cardiologists. Interobserver and intraobserver reliability of the determination of the SXscore was evaluated in another group of 90 patients.

#### Study endpoints

The primary endpoint was MACE, defined as a composite endpoint of cardiac death, myocardial infarction and late revascularization. These parameters were established through the hierarchy of events, firstly by cardiac death, followed by myocardial infarction and late revascularization, and not by time to event. Therefore, the endpoint was assigned to cardiac death, even if an MI has occurred. PCI and CABG performed based on the index angiographic findings were not included as late revascularization outcome. Secondary endpoints were death by any cause, cardiac death, cardiovascular death (fatal MI or stroke), MI, and coronary revascularization. All deaths were confirmed through verbal autopsy (16), death certificate, obtained at the Rio Grande do Sul Health Department, which has all of the state death records, and



hospital records. MI was established by hospitalization, with diagnosis informed by a physician. CABG or PCI were documented by hospital records in most cases, and, in a few, they were reported by patients who informed to have been hospitalized for the procedure. Data collection regarding the diagnosis underwent control of quality to verify reliability, and 5% of the verbal necropsies were checked by a physician interview.

#### Sample size calculation and statistical analysis

The questionnaires were coded and entered into a database using Epiinfo 2004 software (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA), with quality control for data entry to verify the amplitude and consistency. A sample size of 588 participants would be necessary to detect a hazard ratio of at least 2.4, with 80% power and 5% significance level (two-tailed), considering that 5% of unexposed and 12% of exposed, a 1:1.5 ratio, respectively, would present a primary endpoint. Considering the lack of information about SXscore in this population, the sample was increased to allow enough patients with high scores (>23), losses in the follow-up, and statistical power to perform statistical analysis. Therefore, the sample size was increased to 906 participants. Epi Info 2004, Statcalc procedure, version 3.3.2 was used for sample size calculation.

Interobserver reliability was accessed by the cross-checking of 90 angiograms evaluated by the two interventional cardiologists. Agreement beyond chance using Kappa coefficient was calculated, and interpreted according to Feiss (17). A substantial agreement was defined by a Kappa coefficient of 0.7, considering the proportion of patients with SXscore >23, being 30% according to observer 1 and 20% by observer 2, with accuracy of 0.2. Intraclass correlation coefficients were also calculated.

Recommendations of the STARD (18) were used to plan and report this study. Data are presented by mean  $\pm$ SD, percentages and hazard ratios with 95% confidence intervals (CI). SXscores were categorized as SXscore<sub>ZERO</sub>: 0, SXscore<sub>LOW</sub>: >0<23 and SXscore<sub>HIGH</sub>:  $\geq$  23. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to calculate c-statistic and the area under the curve.

Multivariate analysis of the predictive power of the SXscore was performed using Cox regression, which allowed the estimation of hazard ratios (HR) and confidence intervals of 95%. Variables associated to the outcome in the bivariate analysis ( $P \leq 0.2$ ) were eligible as confounding factors. Considering that many variables are intermediates in the causation of MACE, they were individually evaluated to be included or not in the

analysis. The same model was run having the number of diseased vessels (none, one and multivessel) as exposure variable. The analysis were done using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®, version 17, Chicago, IL, USA) software, and a P value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

The flowchart of the study is presented in Figure 1. Among 928 eligible patients, 895 patients with SXscore were included in the cohort and were followed on average by  $1.8 \pm 1.4$  years. After angiography, 314 (35.1%) patients were submitted to PCI or CABG, and 82 (9.2%) to valve replacement (index procedure). New interventions were done during the follow-up (late interventions) in 56 patients (37 PCI and 19 CABG). MI occurred in 17 patients, cardiac death in 13, cardiovascular death in 26, and all-cause death in 40 patients. MACE was established in 75 patients.

The Spearman coefficient between the SXscores given by the two interventional cardiologists was 0.902 ( $P < 0.001$ ), and the interobserver agreement between them was 0.94 (95% CI from 0.91–0.96). The Kappa coefficient was 0.83 for the agreement beyond chance for inter-observer agreement among two interventional cardiologists, and a high intraclass correlation coefficient (0.94; 95%CI: 0.91–0.96) for intra-observer readings were obtained. There were 495 patients with a score of 0 (55.4%) and 400 (44.6%) with positive scores, ranging from 1 to 43, with a mean of 12.6 (95% CI 11.7–13.4). These later patients were further classified as having a SXscore<sub>low</sub> ( $n = 345$ ) or SXscore<sub>high</sub> ( $n = 54$ ).

Baseline characteristics stratified according to SXscore categories are presented in Table 1. The mean age of patients with SXscore<sub>HIGH</sub> was higher than patients with lower scores and the proportion of men, patients with diabetes mellitus, and hypertension.

Table 2 shows the distribution of lesion characteristics stratified by SXscore categories. The prevalence of multivessel disease and all markers of increased lesion complexity, such as the presence of total occlusions, bifurcations and small vessel disease, were significantly more frequent in the SXscore<sub>HIGH</sub> category.

### Procedures after index angiography

The proportion of patients submitted to PCI, CABG and valve replacement based on the result of the index diagnostic angiography stratified by SXscore are presented in

Table 3. As expected, more patients with higher scores were submitted to CABG. Despite having a SXscore of zero, 3.4% of patients were submitted to PCI.

### Clinical outcomes

The cumulative incidence of clinical outcomes across SXscore groups are shown in Table 4. All-cause death was significantly higher in the Sscore<sub>HIGH</sub> compared with SXscore<sub>ZERO</sub>, 16.7% and 3.8% ( $P < 0.001$ ). Cardiovascular death, non-fatal MI, and new revascularization were more frequent in the SXscore<sub>HIGH</sub> as well. After adjustment for confounding factors, all outcomes remained statistically associated with the SXscores, particularly with the SXscore<sub>HIGH</sub> (Table 5). Risk ratios for MACE, cardiac death and non fatal MI and non fatal MI alone were significantly associated with SXscore<sub>LOW</sub>. Patients in the SXscore<sub>HIGH</sub> category had a 12.3 (95% CI 5.2-29.0) higher chance of the composite primary outcome than patients in the SXscore<sub>ZERO</sub> group. Further adjustment for revascularization done immediately after the angiography did not change the estimates substantially. After adjustment for confounding (diabetes, age and gender), the primary outcome was strongly associated with the SXscore as a continuous variable (HR 1.06, 95% CI 1.04-1.08). The area under the ROC curve was 0.73 (95% CI 0.68–0.79) (Figure 2).

MACE-free survival curves for patients stratified according to Sxscores are presented in the Figure 3, showing that the curves diverged just after the angiography and further more during the follow-up.

Risk ratios for MACE by number of diseased vessels, compared to none, were 6.9 (95% CI 3.4 to 13.9) for one vessel and 10.2 (5.2 to 20.1) for multivessel disease. Despite of the similar risks of this classification and of the SXscore, 42.0% of the patients with multivessel disease were classified at the SXscore<sub>LOW</sub> category.

## **DISCUSSION**

This study demonstrated the ability of the SXscore to predict a composite outcome of cardiac death, non-fatal MI and late revascularization in patients submitted to diagnostic angiography for suspected CAD, independently of age, gender, presence of diabetes and revascularization indicated by the results of angiography. The SXscore was associated with the individual components of the primary outcome as well. Patients with SXscore<sub>HIGH</sub> had a significant risk for all-cause, cardiovascular and cardiac death. After adjustment for confounding, the primary outcome was strongly associated with the SXscore as a continuous variable (HR 1.06, 95% CI 1.04-1.08).

This means that for every unitary increase in SXscore value represents a 6 fold higher risk in presenting a major adverse cardiac event.

Previous studies have shown the capacity of the SXscore to predict MACE in different scenarios. LEADERS (Value of the SYNTAX Score for Risk Assessment in the All-Comers Population of the Randomized Multicenter LEADERS - Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating - Trial) (8), SIRTAX (SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronary revascularization – SIRTAX trial) (10) and RESOLUTE (The Prognostic Utility of the SYNTAX Score on 1-Year Outcomes After Revascularization With Zotarolimus- and Everolimus-Eluting Stents - A Substudy of the RESOLUTE All Comers Trial) (7) trials included patients with acute coronary syndromes and submitted to elective PCI. MI-SYNTAXscore Study (11), STRATEGY and the MULTISTRATEGY (Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention A Substudy of the STRATEGY - Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction - and MULTISTRATEGY - Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study - Trials) (12) studies were done in patients with acute myocardial infarction. The ACUITY (Prognostic Value of the SYNTAX Score in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Analysis From the ACUITY - Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) (6) trial included patients with acute coronary syndromes. Finally, Serruys et al summarized the results of 5 studies, analyzing data from 6.508 patients, with the same results (13). All of these studies included only patients submitted to PCI, and none of them focused on patients with suspected or stable CAD.

The comparison of the performance of the SXscore with visual assessment, quantitative analysis and the traditional scores was not explored in our investigation. The presence of positive SXscores (44.6%) was similar to the frequency of patients with significant CAD (47%) detected by quantitative angiographic analysis done in a proportion of the patients of our cohort (19) and by visual estimation (in orthogonal views) (20). Traditional angiographic scores have also predicted the incidence of major cardiovascular events in previous studies (2), but they do not take into account

difficulties in performing myocardial revascularization. Despite their prognostic utility, they have not been largely used in clinical practice, where the anatomical severity of disease has been usually estimated by the number of diseased vessels. In this cohort, patients with one and multivessel disease had a risk for MACE approximately similar to the SXscore low and high, respectively. Nonetheless, almost a half of patients with multivessel disease were classified in the SXscore<sub>LOW</sub> category. This finding has clinical implication, since PCI could be indicated to patients who would be otherwise referred to CABG, reproducing in the clinical scenario the findings from the SYNTAX trial (4).

The proportion of patients classified at the SXscore<sub>LOW</sub> submitted to PCI was higher than patients submitted to CABG, which reflects the current practice in cardiology. Unexpectedly, 3.4% of patients with a SXscore of zero were submitted to PCI. Probably the subjective evaluation of coronary anatomy together with the clinical and non-invasive information may have influenced the decision-making process. On the other hand, the proportion of patients that were not submitted to any intervention in the SXscore<sub>HIGH</sub> category was substantially high, 20.4%. This might be explained by the extent of the coronary disease and the severity of comorbidities.

Our study has some limitations and strengths that should be addressed. Although most follow-up procedures have been conducted in our hospital, different types of stents were implanted, which could affect the likelihood of stent thrombosis, or reinterventions. However, analysis including only MI and cardiac death did not change the estimates. Furthermore, drug-eluting stents with different drugs and bare metal stents have not shown to impact on cardiac death or myocardial infarction (21). Another limitation is the number of events, which accounted for the large confidence intervals. Despite having investigated almost one thousand of patients, more than 50% did not have significant disease. Studies with larger sample size and in other centers are necessary to confirm our findings and their external validity. Among the strengths of our investigation are the high intraobserver reproducibility of the examiners, differently from other studies (22-24). This performance could be explained by the extensive training in assessing SXscore done by the interventional cardiologists and the fact that both underwent training in interventional cardiology in the same hospital, with the same instructors. Unlike other studies, which evaluated cohorts nested in clinical trials, this was an effectiveness study. The inclusion of patients with valve disease reflects real world practice, where patients with suspected CAD may have also valvular heart disease. All patients submitted to isolated valve replacement were in the SXscore<sub>ZERO</sub>

category. That accounts for a long-term higher risk of cardiovascular events in these patients. Since SXscore would not predict events in this group, it should be considered a conservative bias. Another strength is the relatively high follow-up period compared to the studies done in subsamples of the clinical trials.

## **CLINICAL IMPLICATIONS**

In clinical practice, prognostic evaluation based on coronary artery anatomy is frequently assessed by the number of epicardial vessels with more than 50% stenosis, and angiographic scores are rarely used. Recently, the use of scores has been shown to improve the standardization of clinical decision making. For instance, the EUROSCORE (25) or the STS score (26) are routinely used in the decision making process for the indication of CABG.(27) For the management of multivessel CAD, current guidelines formally recommend the use of the SXscore as well as the EUROSCORE (28). Our data expand the indications of the SXscore for the prognostic evaluation of patients referred for diagnostic angiography.

## **CONCLUSIONS**

SXscore independently predicts MACE in patients with suspected CAD submitted to elective coronary angiography. The routine use of this tool may help to identify patients with worse prognosis in this scenario

## References

1. Edmond M, Mock MB, Davis KB, et al: Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–57.
2. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the coronary artery surgery study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71:1854–66.
3. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219–27.
4. Serruys PW, Morice, MC, Kappetein, PA, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–73.
5. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–34.
6. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389–97.
7. Garg S, Serruys PW, Silber S, et al. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:432–41.
8. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:272–77.
9. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-eluting stent: two year follow-up results from the "all-comers" LEADERS trial. *EuroIntervention* 2011;7:605–13.
10. Girasis C, Garg S, Räber L. SYNTAX score and Clinical SYNTAX score as predictors of very long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a substudy of SIRolimus-eluting stent compared with pacliTAXel-eluting stent for coronay revascularization (SIRTAX) trial. *Eur Heart J* 2011;32:3115–27.

11. Magro M, Nauta S, Simsek C, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST–elevation myocardial infarction: The MI SYNTAXscore study. *Am Heart J* 2011;161:771–81.
12. Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. Prediction of 1–year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST–segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High–Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus–Eluting Stent Versus Abciximab and Bare–Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High–Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus–Eluting Stent or Bare–Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:66–75.
13. Garg S, Sarno G, Girasis C, et al. Patient level pooled analysis assessing the impact of the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) Score on 1–year clinical outcomes in 6,508 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:645–53.
14. Roger VL, Go AS, Lloyd–Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: A report from the american heart association. *Circulation* 2012;125:e2–220.
15. SYNTAX Working Group. SYNTAX score calculator. Available at: <http://www.syntaxscore.com>. Accessed January 2012.
16. Murray CJ, Lopez AD, Feehan DM, Peter ST, Yang G. Validation of the symptom pattern method for analyzing verbal autopsy data. *LoS Med* 2007;4:e327.
17. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–174.
18. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138:W1–12.
19. Riedner CE, Rhoden EL, Fuchs SC, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease: an association of higher risk in younger men. *J Sex Med* 2011;5:1445–53.
20. Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP, et al. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2010;43:57–62.
21. Lemos PA, Moulin B, Perin MA, et al. Late clinical outcomes after implantation of drug–eluting stents coated with biodegradable polymers: 3–year follow–up of the PAINT randomised trial. *EuroIntervention* 2012 May;8:117–19.



22. Garg S, Girasis C, Sarno G, et al. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:946–52.
23. Ibrahim TH, Mehmet E, Turgay I, et al. Reproducibility of syntax score: from core lab to real world. *J Interv Cardiol* 2011;24:302–06.
24. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:553–56.
25. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau et al. The EuroSCORE study group. European system of cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9–13.
26. Shroyer LA, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856–65.
27. Metzler B, Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE – How good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost.* 2011;107:1–7.
28. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010;31:2501–55.

Table1: Baseline Clinical Characteristics

<b>Baseline clinical variables</b>	<b>SXscore<sub>ZERO</sub></b> <b>n=495</b>	<b>SXscore<sub>LOW</sub></b> <b>n=346</b>	<b>SXscore<sub>HIGH</sub></b> <b>n=54</b>	<b>P</b> <b>value</b>
Age	59.1±10.4	60.8±9.6	63.6±8.6	0.002
Male	234 (47.3)	226 (65.3)	39 (72.2)	<0.001
Diabetes mellitus	92 (18.6)	85 (24.6)	18 (33.3)	0.01
Current smoking	65 (13.2)	51 (15.0)	3 (5.6)	0.08
Hypertension	344 (69.8)	260 (76.5)	45 (83.3)	0.02
Indications for angiography				0.014
Symptoms of CAD	221 (44.7)	186 (53.7)	24 (44.4)	
Positive non-invasive test	209 (42.2)	139 (40.2)	28 (51.9)	
Valve disease with suspected CAD	14 (2.8)	3 (0.9)	1 (1.9)	
Other	51 (10.3)	18 (5.2)	1 (1.9)	

Values are given as n (%) or mean ±SD

CAD: coronary artery disease

Table 2: Baseline Angiographic Characteristics

<b>Angiographic variables</b>	<b>SXscore<sub>LOW</sub></b> <b>n = 346</b>	<b>SXscore<sub>HIGH</sub></b> <b>n = 54</b>	<b>P value</b>
Right dominance	309 (89.3)	51 (94.4)	0.3
No. lesions per patient	1.8 ± 1.0	3.9 ± 1.5	<0.001
Total occlusions	88 (25.4)	41 (75.9)	<0.001
Bifurcations	125 (36.1)	44 (81.5)	<0.001
Small vessels /diffuse disease	68 (19.7)	26 (48.1)	<0.001
Coronary artery diseased			
Left main	13 (13.8)	13 (24.1)	<0.001
Left anterior descending	218 (63.0)	47 (87.0)	<0.001
Left circumflex	109 (31.5)	36 (66.7)	<0.001
Right coronary artery	169 (48.8)	43 (79.6)	<0.001
One vessel disease	196 (56.7)	4 (7.4)	<0.001
Multivessel disease or LM	150 (43.3)	50 (92.6)	<0.001

Values are given as n (%) or mean ±SD

Table 3: Treatment After the Index Angiography

<b>Type of procedure</b>	<b>SXscore<sub>ZERO</sub></b> <b>n=495</b>	<b>SXscore<sub>LOW</sub></b> <b>n=346</b>	<b>SXscore<sub>HIGH</sub></b> <b>n=54</b>	<b>P</b> <b>value</b>
PCI	17 (3.4)	208 (60.3)	14 (25.9)	<0.001
CABG	0	46 (13.3)	29 (53.7)	
Isolated valve replacement	78 (15.8)	4 (1.2)	0	
No intervention	400 (80.8)	88 (25.4)	11 (20.4)	

Values are given as n (%)

PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass surgery

Table 4: Cumulative Clinical Outcomes Across SXscore Categories

<b>Type of event</b>	<b>SXscore<sub>ZERO</sub></b> <b>n=495</b>	<b>SXscore<sub>LOW</sub></b> <b>n=346</b>	<b>SXscore<sub>HIGH</sub></b> <b>n=54</b>	<b>P value</b>
All-cause death	19 (3.8)	12 (3.5)	9 (16.7)	<0.001
Cardiac death and MI	5 (1.0)	13 (3.8)	9 (16.7)	<0.001
Cardiovascular death	12 (2.4)	7 (2)	7 (13)	<0.001
MACE	11 (2.2)	53 (15.3)	11 (20.4)	<0.001

Values are given as n (%)

MI: myocardial infarction; MACE: MI, cardiac death, and late revascularization

Table 5: Hazard Ratios For Major Clinical Outcomes According to SXscore

<b>Type of Event</b>	<b>SXscore<sub>ZERO</sub>*</b> <b>n=495</b>	<b>SXscore<sub>LOW</sub></b> <b>n=346</b>	<b>SXscore<sub>HIGH</sub></b> <b>n=54</b>	<b>P value</b>
All-cause death	1.0	0.8 (0.4-1.7)	4.1 (1.8-9.3)	<0.001
Cardiovascular death	1.0	1.5 (0.4-5.5)	10.9 (3.0-40.0)	<0.001
Cardiac death	1.0	1.5 (0.3-6.7)	12.6 (3.1-51.6)	<0.001
MACE	1.0	7.0 (3.6-13.4)	12.3 (5.2-29.0)	<0.001
Cardiac death and MI	1.0	3.3 (1.2-9.4)	16.4 (5.3-50.5)	<0.001
MI	1.0	8.1 (1.8-36.9)	25.5 (4.5-145.8)	<0.001
Later Revascularization	1.0	9.0 (4.2-19.2)	3.7 (0.8-17.9)	<0.001

\*Control category

Adjusted for age, sex and diabetes

MI: myocardial infarction, MACE: MI, cardiac death, and late revascularization

Figure 1: Flowchart of Patients. MACE\* as defined in methods section.

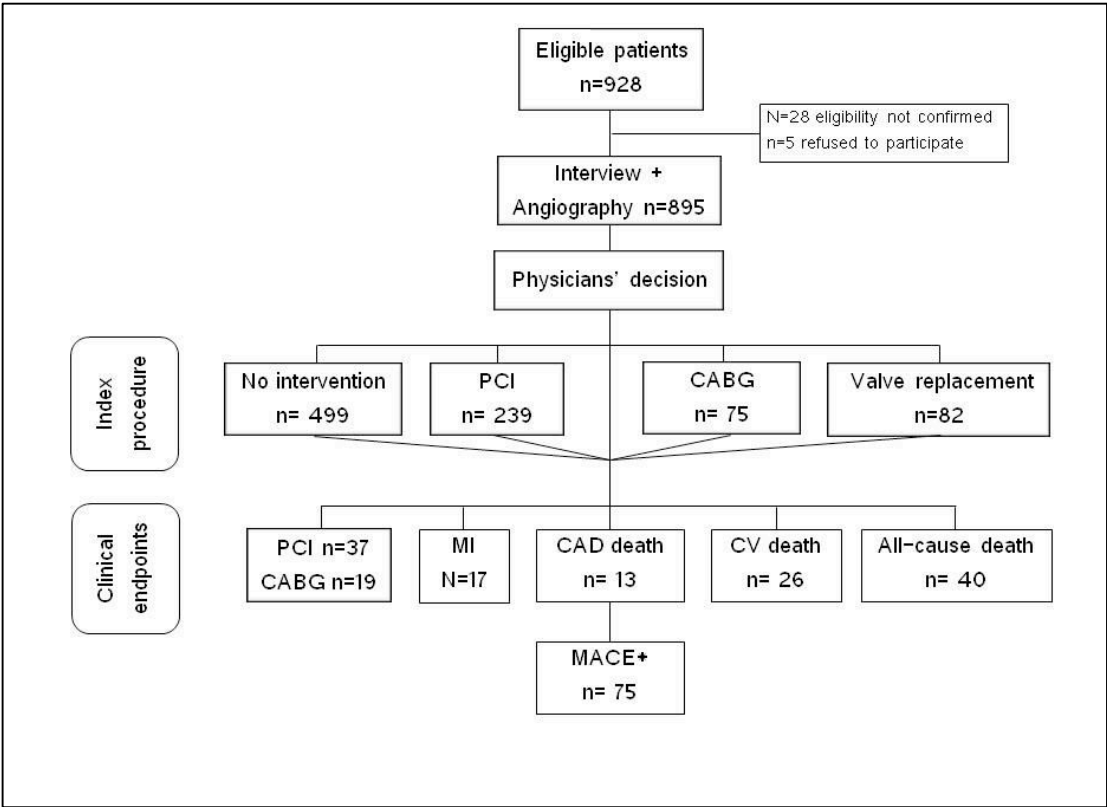


Figure 2: ROC curve for MACE (cardiac death, myocardial infarction and late revascularization)

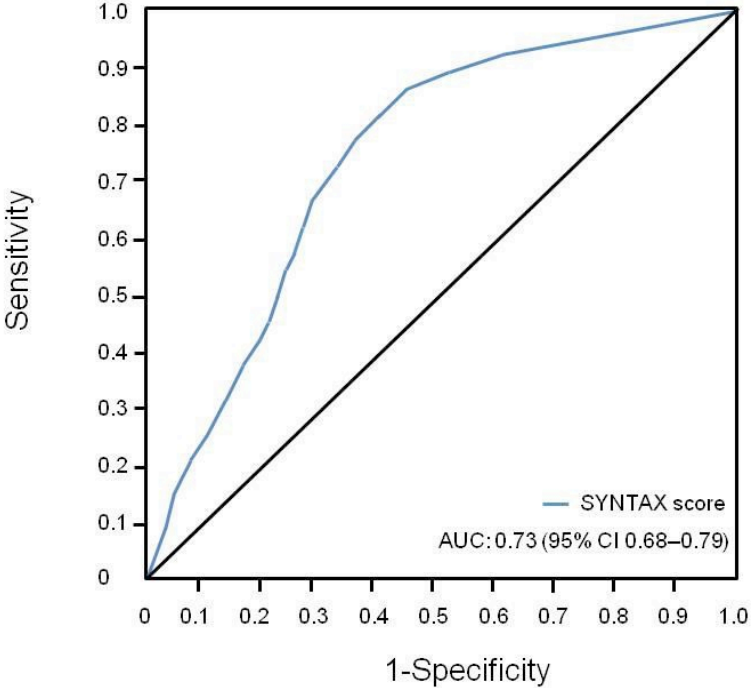
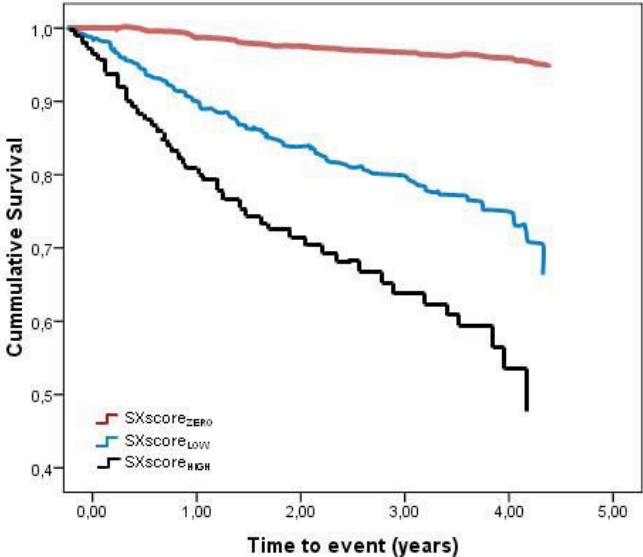




Figure 3: Kaplan-Meier Curve for MACE According to SYNTAX Score



## CONCLUSÕES

O escore SYNTAX, originalmente desenvolvido para estratificar o risco pré-procedimento de revascularização coronariana em ensaio clínico, mostrou-se eficaz em prever o risco de eventos cardíacos maiores em diversos cenários clínicos: síndrome coronariana aguda com e sem supra de ST, bem como em pacientes submetidos a angioplastia coronariana eletiva. Entretanto, a efetividade clínica do escore SYNTAX ainda não havia sido avaliada em pacientes com doença arterial coronariana crônica, – o que havia sido feito com os escores angiográficos tradicionais.

O presente estudo identificou o escore SYNTAX como preditor independente de eventos cardíacos adversos maiores em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia eletiva para diagnóstico de doença arterial coronariana crônica.

Entre pacientes submetidos à cineangiocoronariografia eletiva, 44,6% apresentaram eventos cardiovasculares maiores durante 1,8 anos de seguimento, em média.

Excelente concordância além do acaso foi verificada entre os cardiologistas intervencionistas, com coeficiente Kappa de 0,83.

A reprodutibilidade entre os escores SYNTAX em leitura repetidas dos filmes pelos mesmos cardiologistas intervencionistas foi estabelecida através do coeficiente de correlação intraclasse, que apresentou concordância elevada (ICC: 0,94 IC95%: 0,91–0,96).

O escore SYNTAX apresentou capacidade preditiva, com área sob a curva de 0,73 (IC95%: 0,68–0,79), sendo clinicamente válido para a predição de ECAM.

Esse estudo de coorte foi capaz de caracterizar associação independente do escore SYNTAX com eventos cardiovasculares maiores, sendo o hazard ratio para o escore SYNTAX<sub>alto</sub> 12.3 (IC95%: 5,2-29,0) e 7.0 (IC95%: 3,6-13,4) para o SYNTAX<sub>baixo</sub> comparativamente ao SYNTAX<sub>zero</sub> (P<0,001).

O uso rotineiro dessa ferramenta para análise da gravidade de doença arterial coronariana pode ajudar a identificar os pacientes com pior prognóstico.