

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA-CARDIOLOGIA

PREVALÊNCIA E DESFECHOS A LONGO PRAZO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA
RELACIONADA À CIRURGIA NÃO-CARDÍACA

BRUNO FERRAZ DE OLIVEIRA GOMES

RIO DE JANEIRO

2023



PREVALÊNCIA E DESFECHOS A LONGO PRAZO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA
RELACIONADA À CIRURGIA NÃO-CARDÍACA

BRUNO FERRAZ DE OLIVEIRA GOMES

Tese de Doutorado submetida para defesa
ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina – Cardiologia - Faculdade de
Medicina e Instituto do Coração Edson
Saad da Universidade Federal do Rio de
Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de Doutor
em Cardiologia.

Orientadores: Profa. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Prof. Basílio de Bragança Pereira

RIO DE JANEIRO

2023

Ficha catalográfica

BRUNO FERRAZ DE OLIVEIRA GOMES

PREVALÊNCIA E DESFECHOS A LONGO PRAZO DA INJÚRIA MIOCÁRDICA
RELACIONADA À CIRURGIA NÃO-CARDÍACA

Tese de Doutorado submetida para defesa ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2023

Banca examinadora:

Prof. Carísi Anne Polanczyk

Prof. Roberto Coury Pedrosa, D.Sc.

Prof. Paolo Blanco Villela

Prof. José Marcus Raso Eulálio

Prof. João Luiz Fernandes Petriz

A minha família, meu alicerce e fonte
de força e determinação

Aos meus pais, minha inspiração diária

A Deus, que sempre me guia

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar a oportunidade de realizar este trabalho e por me guiar em todos os momentos.

Agradeço à minha família, minha esposa e meus filhos, que me apoiaram incondicionalmente e me deram força e motivação para seguir em frente.

Agradeço aos meus pais e meu irmão, que sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e a superar os desafios.

Agradeço aos meus orientadores, Prof^a Glaucia e Prof Basilio, que me orientaram com sabedoria e paciência.

Agradeço ao Hospital Barra D'Or, especialmente ao seu diretor, Dr. Plinio Resende, e à toda Rede D'Or pelo apoio, especialmente ao IDOR, na figura do Prof. Denilson Albuquerque e à Dra. Olga Oliveira, que me proporcionaram as condições necessárias para realizar esta pesquisa.

Agradeço ao meu chefe, João Petriz, que confiou em mim e me deu liberdade e autonomia para desenvolver o meu trabalho.

Agradeço aos meus amigos do Hospital Barra Dor, que me ajudaram com motivação, sugestões e críticas construtivas.

Agradeço aos alunos que auxiliaram na coleta de dados, que foram essenciais para a realização deste estudo.

Agradeço aos funcionários da UFRJ, que me deram todo o suporte administrativo e acadêmico.

RESUMO:

Introdução: Com o advento de novos métodos de detecção de injúria miocárdica, através da troponina de alta sensibilidade, foi possível identificá-la em uma diversidade de situações. No contexto do estresse cirúrgico, alguns pacientes podem apresentar dano miocárdico que influencia no prognóstico (MINS). Dados sobre o impacto da injúria miocárdica no longo prazo nesses pacientes são escassos, assim como sua relação com a classificação de risco.

Objetivos: Avaliar, em pacientes internados em terapia intensiva após cirurgias não-cardíacas: (1) a ocorrência de morte por todas as causas em seguimento prolongado; (2) a prevalência de injúria miocárdica conforme a estratificação de risco; e (3) se a incorporação da troponina à estratificação de risco aumenta sua capacidade preditiva.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte com análise retrospectiva, com coleta de dados prospectiva, de todos os procedimentos cirúrgicos que motivaram internação em unidade de pós-operatório. A presença de injúria miocárdica assim como a magnitude de sua elevação foi avaliada quanto aos desfechos: mortalidade em 30 dias, em 1 ano e após 1 ano do procedimento cirúrgico. A ocorrência de injúria miocárdica foi avaliada em diversos grupos de risco, assim como foi avaliada após incorporação à avaliação de risco tradicional. Análise univariada realizada através dos métodos de qui-quadrado, teste-t de Student e análise multivariada com regressão de Cox com construção de árvores de sobrevida foram utilizados. Análise da área sobre a curva, estatística-c, *net reclassification index (NRI)* e *integrated discrimination improvement (IDI)* foram utilizados para avaliar o poder incremental de reclassificação da troponina. Por fim, métodos de *machine learning* foram utilizados para encontrarmos as

variáveis relacionadas à morte em curto e longo prazo. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram incluídos 2230 pacientes, com seguimento médio de 6,7 anos e prevalência de injúria miocárdica de 9,4%. Em todo seguimento, pacientes com MINS apresentaram maior risco de morte (HR 2,21; IC95% 1,77-2,76), maior nos primeiros 30 dias (HR 7,05; IC95% 4,24-11,72), permanecendo elevado no primeiro ano (HR 2,48; IC95% 1,65-3,72) e após o primeiro ano (HR 1,55; IC95% 1,13-2,13). A magnitude de elevação também se mostrou marcador prognóstico, onde pacientes com elevação superior a 5 vezes o ponto de corte apresentaram maior mortalidade. Os pacientes de maior risco (em todos os critérios utilizados) exibiram maior mortalidade somente na presença de injúria miocárdica. O acréscimo da troponina à estratificação pelos escores de risco existentes aumentou a capacidade preditiva em todos os cenários.

Conclusão: A identificação de injúria miocárdica através do rastreio rotineiro de troponina de alta sensibilidade no pós-operatório de cirurgias não-cardíacas permite identificar pacientes com maior risco de morte tanto no curto como no longo prazo. Além disso, a magnitude da elevação de troponina tem valor prognóstico especialmente na fase inicial. Os métodos de machine learning corroboraram esses achados, demonstrando a interação da troponina com outras variáveis clínicas. Por fim, o acréscimo da troponina à estratificação de risco tradicional permitiu melhorar a acurácia de detecção desses eventos através dos escores de risco existentes.

ABSTRACT

Introduction: With the emergence of new methods for detecting myocardial injury through ultrasensitive troponin, it was possible to identify myocardial injury in a variety of situations. In the context of surgical stress, some patients may have myocardial damage that influences the prognosis. Data on the long-term impact of myocardial injury in these patients are scarce, as well as its relationship with cardiovascular risk and the use of clinical scores to predict its occurrence.

Objectives: To develop three articles with patients hospitalized in intensive care after non-cardiac surgeries, aiming to: (1) assess the occurrence of death from all causes in prolonged follow-up; (2) To verify the prevalence of myocardial injury according to the risk and to evaluate whether the incorporation of troponin to the risk stratification increases its predictive capacity and (3) to propose the creation of a new score incorporating the ultrasensitive troponin.

Methods: This is a retrospective analysis study with prospective data collection with a survey of all surgical procedures that led to hospitalization in a postoperative unit. The presence of myocardial injury, as well as the magnitude of its elevation, was evaluated regarding the outcomes: mortality within 30 days, within 1 year and after 1 year of the surgical procedure. The occurrence of myocardial injury was assessed in different risk groups, as well as assessed after incorporation into the traditional risk assessment. Univariate analysis was performed using chi-square methods, Student's t-test, and multivariate analysis with Cox regression and construction of survival trees. Analysis of the area under the curve, c-statistics, net reclassification index (NRI), and integrated discrimination improvement (IDI) were used to evaluate the incremental reclassification power of troponin. Finally, machine learning methods were used

to find variables related to short- and long-term death. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: 2230 patients were included, who were followed for a mean time of 6.7 years with a prevalence of MINS of 9.4%. At the end of follow-up, patients with MINS had a higher risk of death (HR 2.21; 95%CI 1.77-2.76), which was higher in the first 30 days (HR 7.05; 95%CI 4.24-11, 72), but remained high in the first year (HR 2.48; 95%CI 1.65-3.72) and after the first year (HR 1.55; 95%CI 1.13-2.13). The magnitude of elevation also proved to be a prognostic marker, where patients with an elevation greater than 5 times the cutoff point had higher mortality. When we analyzed the patient at higher risk, these patients exhibited higher mortality only when they presented myocardial injury. Adding troponin to the existing risk stratification increased the predictive ability in all scenarios.

Conclusion: The identification of myocardial injury through routine screening of high-sensitivity troponin in the postoperative period of non-cardiac surgeries allows for the identification of patients at higher risk of death in both the short and long term. In addition, the magnitude of troponin elevation has prognostic value, especially in the initial phase. Machine learning methods corroborated these findings, demonstrating the interaction of troponin with other clinical variables. Finally, the addition of troponin to traditional risk stratification improved the accuracy of detecting these events through existing risk scores.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

AVC: acidente vascular cerebral

BNP: peptídeo natriurético cerebral

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DAC: Doença arterial coronariana

DAP: Doença Arterial Periférica

DRC: doença renal crônica

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HR: *hazard ratio*

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: insuficiência cardíaca

IDI: *integrated discrimination improvement*

IMC: índice de massa corporal

MINS: Injúria miocárdica em pacientes submetidos a cirurgias não-cardíacas

RCRI: índice de risco cardíaco revisado

SAPS3: *Simplified Acute Physiology Score III*

TJRJ: Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro

TnI: troponina I

TnT: troponina T

Tus: troponina de alta sensibilidade

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VISION: *Vascular Events in Non-Cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation*

VINO Trial: *Value of First Day Angiography/Angioplasty In Evolving Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: An Open Multicenter Randomized Trial*

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.1. Definição	13
1.2. Epidemiologia	17
1.3. Fisiopatologia	18
1.4. Características Clínicas	19
1.5. Diagnóstico	20
1.6. Desfechos relacionados à MINS	21
JUSTIFICATIVA	25
HIPÓTESES	26
OBJETIVO GERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
MÉTODOS	27
Critérios de inclusão	28
Critérios de exclusão	28
Variáveis avaliadas (ficha de coleta de dados no anexo 1).....	29
Acompanhamento e desfechos:	30
Aspectos éticos.....	30
Análise estatística	31
ARTIGO 1	33
ARTIGO 2	48
CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXO 1. Folha de Coleta de Dados	77
ANEXO 2. Comprovante de artigo aceito	78
ANEXO 3. Parecer do CEP	79
ANEXO 4. PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA TESE	83
ANEXO 5. ÁRVORE DE SOBREVIDA DO ARTIGO 1	84
ANEXO 6. ARTIGO 1 PUBLICADO	85

INTRODUÇÃO

O reconhecimento da injúria miocárdica em pacientes que são submetidos a cirurgias não cardíacas (MINS) através da mensuração rotineira da troponina no período pós-operatório foi um marco recente na medicina perioperatória. O conhecimento do seu impacto prognóstico em curto prazo modificou diretrizes e diversos estudos foram desenhados visando melhores desfechos.

No entanto, ainda existem muitas lacunas de conhecimento sobre esse tema. O aumento de mortalidade em 30 dias associado à MINS é bem conhecido e documentado na literatura. Porém, poucos estudos abordaram o seu papel na mortalidade a longo prazo, assim como outras características que podem determinar menor sobrevida em doentes submetidos a cirurgias não cardíacas.

Além disso, dado o seu papel prognóstico relevante, a adição da troponina de alta sensibilidade à estratificação de risco perioperatória tem potencial de incrementar a classificação de risco desses doentes, sobretudo os doentes que são classificados inicialmente como não alto risco.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Definição

Em 2018, foi publicada a quarta definição universal de infarto do miocárdio endossada pela Sociedade Europeia de Cardiologia, Colégio Americano de Cardiologia, Associação Americana de Cardiologia e Federação Mundial de Cardiologia¹. Este documento teve um enfoque especial na diferenciação entre infarto e injúria do miocárdio. Assim, o infarto do miocárdio (IAM) pode ser classificado como:

- IAM tipo 1: infarto relacionado à doença aterosclerótica precipitado por instabilidade de placa (erosão ou ruptura). Além da elevação de troponina, deve estar presente uma das características a seguir: sintomas de isquemia miocárdica (dor torácica anginosa, equivalentes anginosos, como cansaço ou dispneia), alterações novas ao eletrocardiograma, desenvolvimento de ondas Q patológicas, evidência de imagem sugestiva de perda de miocárdio viável, alteração da motilidade regional consistente com etiologia isquêmica ou identificação de trombo coronariano por estudo angiográfico ou autópsia.
- IAM tipo 2: infarto relacionado entre o desequilíbrio entre oferta de oxigênio e demanda. Ocorre em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) conhecida ou presumida onde há um estresse agudo que promove a redução da oferta de oxigênio (hemorragia, por exemplo) ou aumento da demanda miocárdica (taquiarritmia, por exemplo). Para o diagnóstico, além da elevação da troponina e da evidência de desbalanço entre oferta e demanda, deve estar presente um dos critérios: sintomas de isquemia miocárdica, alterações novas ao eletrocardiograma, desenvolvimento de ondas Q patológicas, evidência de imagem sugestiva de perda de miocárdio viável ou alteração da motilidade regional consistente com etiologia isquêmica.
- IAM tipo 3: infarto como causa da morte. Nesse subgrupo incluímos pacientes com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica acompanhadas de alterações eletrocardiográficas isquêmicas ou fibrilação ventricular, mas que evoluíram para óbito antes da coleta de

biomarcadores. Também são incluídos nesse grupo, os casos de IAM detectados no exame de necropsia.

- IAM tipo 4a: infarto relacionado aos procedimentos coronarianos percutâneos. Inclui os pacientes com elevação de troponina acima cinco vezes o limite superior (percentil 99) em pacientes com valores basais normais. Em pacientes com níveis elevados antes do procedimento, considera-se um aumento de 20%. Além disso, é necessário um dos seguintes critérios: alterações novas ao eletrocardiograma, desenvolvimento de ondas Q patológicas, evidência de imagem sugestiva de perda de miocárdio viável, alteração da motilidade regional consistente com etiologia isquêmica ou achado angiográfico consistente com limitação de fluxo durante o procedimento (dissecção coronariana, oclusão de artéria epicárdica/subramo, alteração de fluxo colateral ou embolização distal).
- IAM tipo 4b: infarto relacionado à trombose de *stent*, detectado via angiografia ou necropsia.
- IAM tipo 4c: infarto relacionado à reestenose de *stent*.
- IAM tipo 5: infarto relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica. Esse critério engloba as elevações de troponina que ocorrem até 48 horas após procedimento. É necessária uma elevação de troponina superior a dez vezes do limite superior (percentil 99). Em pacientes com níveis basais elevados, a elevação deve ser superior a 20%, sendo que o valor absoluto deve estar dez vezes acima do limite superior (percentil 99). Além disso, é necessário mais um desses

critérios: desenvolvimento de ondas Q patológicas, documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto ou leito nativo, evidência de imagem sugestiva de perda de miocárdio viável ou alteração da motilidade regional consistente com etiologia isquêmica.

O IAM tipo 2 e a injúria miocárdica aguda são frequentes na prática clínica e estão relacionados à pior prognóstico^{2,3}. Foi desenvolvido um modelo conceitual para ajudar na distinção destas duas situações (figura 1). O IAM tipo 2 e a injúria miocárdica não isquêmica podem coexistir, sendo que podem estar presentes em situações de estresse cirúrgico.

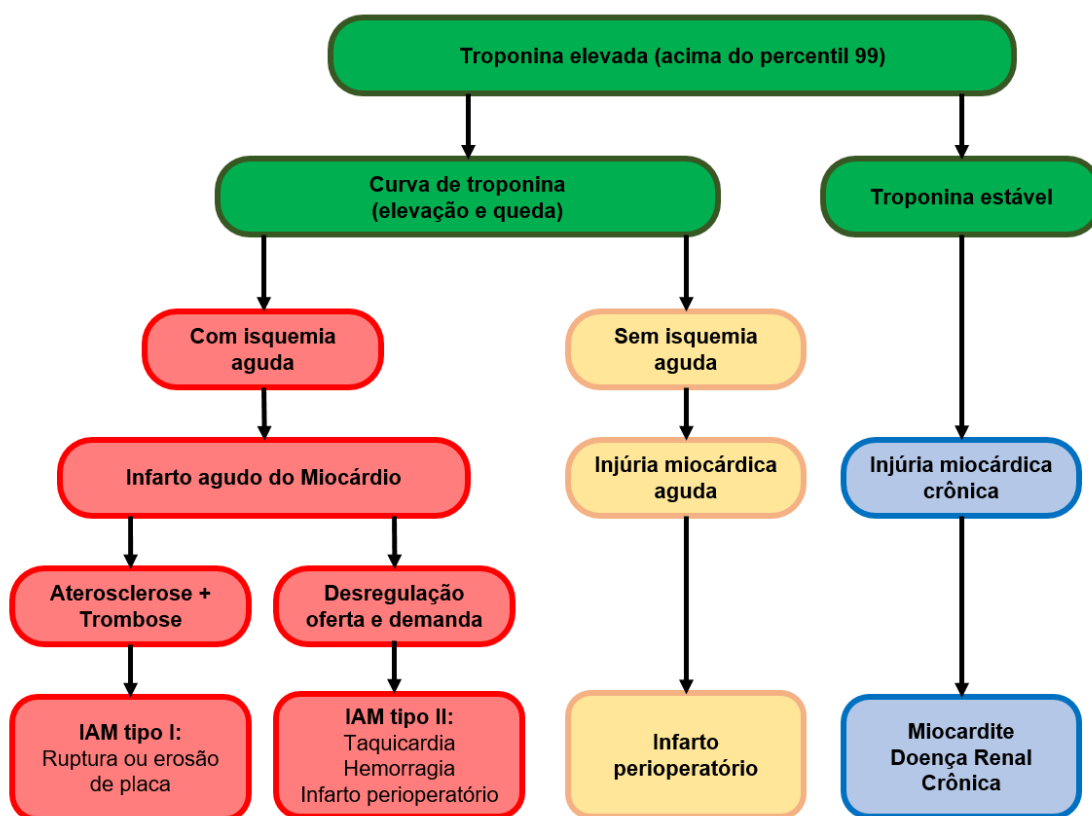


Figura 1. Modelo conceitual para interpretação da elevação de troponina. Troponina estável é definida como uma variação dos níveis séricos de troponina inferior ou igual a 20%. Adaptado de *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*¹.

O infarto perioperatório é importante complicação após cirurgias não-cardíacas e também está associado à pior prognóstico^{4,5}. Seu mecanismo fisiopatológico ainda não é plenamente estabelecido. Já é reconhecido que o período perioperatório é caracterizado por aumento da demanda metabólica cardíaca, podendo, assim, ocorrer IAM em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável. Dessa forma, um estudo que incluiu investigação angiográfica neste cenário identificou que essa condição clínica é a principal causa de IAM perioperatório^{6,7}. No entanto, outros estudos, que utilizaram a mesma metodologia, detectaram ruptura de placa coronariana (mecanismo fisiopatológico do IAM tipo 1) em 50-60% dos pacientes com IAM perioperatório^{8,9}. Por outro lado, a injúria miocárdica perioperatória sem a evidência de isquemia também é complicação comum sendo, também, associada à maior mortalidade a curto e longo prazo¹⁰.

Assim, a dosagem rotineira da troponina no período pós-operatório é recomendada, especialmente em pacientes de alto risco, sendo fundamental para o diagnóstico da injúria miocárdica relacionada à cirurgia não cardíaca (MINS)¹¹.

1.2. Epidemiologia

Estimativas mundiais mostram que aproximadamente 200 milhões de adultos são submetidos a cirurgias não cardíacas no mundo todo ano^{12,13}, sendo que aproximadamente 100 milhões de cirurgias envolvem pacientes com mais de 45 anos com maior risco de infarto perioperatório¹⁴. Dados do DATASUS

revelam que foram realizados mais de 9 milhões procedimentos cirúrgicos no sistema único de saúde no ano de 2022¹⁵.

O óbito perioperatório é a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos¹⁶. Nesse grupo, complicações cardiovasculares correspondem a 33% dos óbitos perioperatórios e podem resultar em diversas complicações, prolongar o tempo de internação e aumentar os custos hospitalares^{17,18,19}.

A incidência de MINS depende da rotina de mensuração de troponina no período perioperatório. Em metanálise²⁰ com estudos que aferiram sistematicamente os biomarcadores em todos os pacientes cirúrgicos (n=139), a incidência foi de 19,6% (IC95% 17,8%-21,4%; I²=98,2%). Por outro lado, estudos que não realizaram o rastreio sistemático de MINS (n=30), a incidência foi de 9,9% (IC95% 8,4%-11,5%). Além disso, o biomarcador utilizado também influencia na incidência de MINS. Com a utilização da troponina de alta sensibilidade (n=10), a incidência foi de 24,7% (IC 95% 19,7%-29,9%), enquanto com a troponina I (n=79), a incidência foi de 20,1% (IC 95% 16,8%-23,6%) e com a troponina T (n=40), a incidência foi 17,4% (IC 95% 14,9%-20,0%).

1.3. Fisiopatologia

São escassos os estudos que avaliam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na MINS. Em uma coorte com 1023 pacientes com MINS que realizaram coronariografia em até 7 dias após a cirurgia, a doença coronariana obstrutiva foi encontrada em 46,1% dos casos e a revascularização foi realizada em 32%²¹. Em um estudo que incluiu apenas pacientes submetidos à cirurgia vascular, os pacientes foram classificados de acordo com o mecanismo de injúria presumido. Trombose intraluminal (IAM tipo I) foi encontrada em 12%,

desbalanço entre oferta e demanda (IAM tipo II) em 22% e elevação isolada da troponina em 66%²². Em uma coorte prospectiva com 46 pacientes com MINS que foram encaminhados para angiotomografia computadorizada de coronárias, doença arterial coronariana obstrutiva foi identificada em 50% dos casos e embolia pulmonar estava presente em 33% destes pacientes²³.

O mecanismo de MINS também pode ser classificado através de condições predisponentes ou causadoras presentes no momento do evento. Em 290 pacientes com MINS que foram avaliados por um consultor cardiologista, as condições causadoras mais comumente identificadas foram: anemia, hipertensão, taquicardia sinusal, hipotensão, sepse e sobrecarga de volume. Dentre as condições intrinsecamente cardíacas, as mais encontradas foram: taquiarritmias, doença coronariana pré-existente, cardiomiopatia e hipertrofia ventricular esquerda. No entanto, nenhuma etiologia foi identificada em 43% dos pacientes²⁴.

1.4. Características Clínicas

Pacientes com MINS tem idade mais elevada que os pacientes sem MINS (70,4 anos x 62,2 anos, $p < 0,001$) baseado em dados de 49 estudos. A incidência em homens é superior à das mulheres (RR 1,34; IC95% 1,12-1,61) [20].

Considerando os fatores de risco cardiovascular, pacientes com MINS têm maior prevalência de hipertensão arterial, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca e doença renal crônica quando comparados a pacientes sem esta condição²⁰. A Tabela 1 sumariza as principais características clínicas destes pacientes.

Tabela 1. Prevalência de características clínicas em pacientes com e sem MINS

	MINS	Sem MINS	Risco Relativo	p
Hipertensão Arterial (46 estudos)	63,1% (56,5% - 69,4%)	54,8% (44,0% - 65,3%)	1,23 (1,00- 1,52)	0,047
Diabetes Mellitus (43 estudos)	25,7% (22,1% - 29,5%)	21,0% (16,3% - 26,0%)	1,32 (0,98- 1,77)	0,065
DAC (38 estudos)	41,3% (35,2% - 47,5%)	25,5% (18,9% - 32,7%)	2,22 (1,42- 3,48)	<0,001
IAM prévio (24 estudos)	25,4% (21,3% - 29,7%)	16,1% (11,1% - 21,8%)	1,92 (1,19 - 3,12)	0,008
IC (41 estudos)	14,9% (11,3% - 18,9%)	6,7% (5,1% - 8,4%)	2,67 (1,85- 3,29)	<0,001
Doença renal crônica (30 estudos)	14,0% (10,0% - 18,5%)	5,8% (4,3% - 7,3%)	2,63 (1,94 - 3,77)	<0,001
AVC prévio (28 estudos)	12,8% (9,8% - 16,1%)	11,7% (8,4% - 15,3%)	1,37 (0,92 - 2,04)	0,124

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Smilowitz NR et al²⁰.

1.5. Diagnóstico

O diagnóstico clínico de isquemia no período pós-operatório é um desafio. Geralmente, estes pacientes fazem uso regular de analgésicos que podem mascarar a sintomatologia típica de isquemia. Este dado justifica a alta prevalência de MINS em pacientes assintomáticos. Dessa forma, o diagnóstico de MINS é centrado na dosagem do nível sérico de troponina. Assim, para o diagnóstico de MINS deveremos ter²⁵:

- Paciente em até 3 dias após procedimento cirúrgico
- Qualquer elevação da troponina de alta sensibilidade \geq percentil 99
- Exclusão de causas conhecidas de elevação de troponina no período pós-operatório (por exemplo, sepse e embolia pulmonar)

A elevação da troponina ocorre, na maioria das vezes, nas primeiras 48 horas após a cirurgia^{17,26}. Com isso, é recomendado a dosagem seriada de troponina, especialmente nos pacientes sob maior risco. O guideline da Sociedade Cardiovascular Canadense recomenda o seguinte rastreio de MINS²⁷:

- Dosagem diária de troponina T de alta sensibilidade por 48 a 72 horas após cirurgia se risco de morte cardiovascular ou infarto não fatal > 5% até 30 dias após cirurgia, que incluem qualquer um destes:
 - Valores elevados de NT-proBNP ou BNP no pré-operatório
 - RCRI (*revised cardiac risk index*) ≥ 1
 - Idade entre 45 e 64 anos, com doença cardiovascular significativa
 - Idade ≥ 65 anos

1.6. Desfechos relacionados à MINS

MINS aumenta o risco de morte hospitalar, em 30 dias e a longo prazo²². De acordo com metanálise publicada em 2019, a mortalidade hospitalar já foi descrita em 25 estudos. A mortalidade hospitalar foi superior em pacientes com MINS (8,1% x 0,4%; $p < 0,001$). Vinte e quatro estudos abordaram a mortalidade em 30 dias, apresentando resultados semelhantes (8,5% x 1,2%; $p < 0,001$). O primeiro grande estudo prospectivo e internacional a avaliar a mortalidade em 30 dias em pacientes com MINS foi o estudo VISION⁴. Esse estudo incluiu pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca com idade superior a 45 anos e, pelo menos, um pernoite hospitalar. Os níveis de troponina T foram mensurados 6 a 12 horas

após a cirurgia e nos três dias subsequentes à cirurgia. Foram incluídos 15.133 pacientes. A mortalidade em 30 dias foi 1,9%. Valores de troponina T > 0,02ng/mL ocorreram em 11,6% dos pacientes e estiveram associados à maior ocorrência de morte. O pico de troponina T exibiu valor prognóstico incremental nesse estudo. Apesar desses resultados, esse estudo não avaliou o impacto à longo prazo assim como não utilizou a troponina de alta sensibilidade, método amplamente disponível nos dias de hoje e capaz de detectar níveis mínimos de injúria miocárdica, não detectados pela dosagem tradicional de troponina T.

Nesta mesma metanálise, apenas 22 estudos utilizaram a troponina de alta sensibilidade para avaliação prognóstica. Em sua ampla maioria, os estudos abordaram casuísticas com poucos pacientes em nichos cirúrgicos específicos. Apenas 2 estudos foram os mais abrangentes nessa área.

Em 2017, os mesmos investigadores do estudo VISION publicaram uma coorte prospectiva que incluíram pacientes em pós-operatório que tiveram troponina de alta sensibilidade (Tus) verificada²⁶. Em protocolo similar ao estudo VISION, foram realizadas dosagens de troponina 6 a 12 horas após a cirurgia, assim como nos três primeiros dias. Foram incluídos 21842 pacientes. Ocorreram 266 mortes em 30 dias (1,2%). Análise multivariada demonstrou que, quando comparado ao grupo de referência (Tus < 5ng/L), pico de Tus de 20 a 64ng/L, 65 a 999ng/L e superior a 1000ng/L apresentaram taxas de mortalidade de 3,0%, 9,1% e 29,6% com os seguintes HR ajustados: 23,63 (IC 95% 10,32-54,09); 70,34 (IC 95% 30,6-161,71) e 227,01 (IC95% 87,35-589,92). Da mesma forma que o estudo VISION, não foi demonstrado o impacto à longo prazo destes achados.

Puelacher et al¹⁰ também avaliaram o impacto da elevação da Tus no contexto pós-operatório. Eles incluíram pacientes com permanência hospitalar planejada superior a 24 horas e considerados de alto risco de morte: pacientes com idade ≥ 65 anos ou ≥ 45 anos com história de doença arterial coronariana, doença arterial periférica ou AVC. A Tus foi avaliada 30 dias antes da cirurgia e nos 2 primeiros dias de pós-operatório. MINS foi considerada como elevação da Tus ≥ 14 ng/L. Foram incluídos 2018 pacientes que foram submetidos à 2546 cirurgias. A prevalência de MINS foi de 16% e foi acompanhada de dor torácica em 6% dos pacientes e sintomas isquêmicos em 18%. Mortalidade em 30 dias foi superior nos pacientes com MINS (8,9% x 1,5%, $p < 0,001$). No seguimento até 1 ano, a mortalidade manteve-se mais elevada nos pacientes com MINS (22,5% x 9,3%, $p < 0,001$). Esse estudo teve uma média de idade elevada (74 anos) e usou um método arbitrário para definição de MINS. Esses fatores podem influenciar nos resultados obtidos. Além disso, não houve seguimento superior a 1 ano.

Poucos estudos avaliaram o seguimento a longo prazo (superior a 1 ano) em pacientes com MINS. De acordo com metanálise publicada por Smilowitz et al²⁰, apenas 11 estudos (tabela 2) avaliaram os efeitos prognósticos em período superior a 1 ano. Baseado nesses estudos, com seguimento variando de 2 a 7 anos, a mortalidade foi de 42,7% nos pacientes com MINS e 19,7% nos pacientes sem MINS. A ampla maioria desses estudos trabalhou com casuísticas limitadas em grupos cirúrgicos específicos. Além disso, apenas 1 estudo utilizou a troponina de alta sensibilidade na avaliação prognóstica²⁸. Trata-se de um subestudo do VINO Trial que foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, onde pacientes com doença coronariana conhecida ou com

múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana foram submetidos à cirurgia não-cardíaca sob anestesia geral e foram randomizados para receber óxido nítrico e vitaminas do complexo B ou óxido nítrico e placebo, não mostrando diferenças entre essas estratégias. Tanto a troponina I (convencional) como a troponina T (de alta sensibilidade) foram coletadas antes e após a cirurgia nos 3 primeiros dias. MINS foi considerada como níveis superiores ao percentil 99. Foram incluídos 599 pacientes. A mortalidade em 3 anos foi superior nos pacientes com MINS (25% x 11%, HR ajustado = 2,11; IC 95% 1,26-3,53; p=0,004). Além desse estudo não ter sido desenhado para avaliação prognóstica da MINS, uma das principais limitações, incluiu somente a seleção de pacientes de alto risco. Além disso, a causa da morte não era conhecida, limitando a avaliação de causas cardiovasculares ou não.

Sugiro fazer um parágrafo de conclusão que faça o link com a justificativa

Tabela 2. Estudos que avaliaram o impacto prognóstico da MINS a longo prazo (> 1 ano). Adaptada de Smilowitz et al²⁰.

Primeiro autor	Título do trabalho	Número de pacientes	Troponina utilizada
Winkel (2009)	Perioperative asymptomatic cardiac damage after endovascular abdominal aneurysm repair is associated with poor long-term outcome	216	TnT
Winkel (2010)	Prognosis of vascular surgery patients using a quantitative assessment of troponin T release: is the crystal ball still clear?	513	TnT
Nordling (2016)	Predicting the outcome of hip fracture patients by using N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide	182	TnT
Nagele (2011)	Postoperative Myocardial Injury After Major Head And Neck Cancer Surgery	378	TnI
Marston (2012)	Peak postoperative troponin levels outperform preoperative cardiac risk indices as predictors of long-term mortality	164	TnI

after vascular surgery Troponins and postoperative outcomes			
Kim (2016)	Troponin-I level after major noncardiac surgery and its association with long-term mortality: A retrospective cohort with a 7-year follow-up period	750	TnI
Kertai (2004)	Long-term prognostic value of asymptomatic cardiac troponin T elevations in patients after major vascular surgery	393	TnT
Flu (2010)	Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery	1005	TnT
Landesberg (2003)	Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery	445	TnI/TnT
Oberweis (2015)	Relation of perioperative elevation of troponin to long term mortality after orthopedic surgery	3075	TnI
Nagele (2013)	High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Prediction and Diagnosis of Myocardial Infarction and Long-Term Mortality after Noncardiac Surgery	599	TnT e Tus

TnT: troponina T; TnI: troponina I; Tus: troponina de alta sensibilidade

JUSTIFICATIVA

Há um aumento crescente dos pacientes que são submetidos a cirurgias não cardíacas no Brasil e no mundo. Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares, a mortalidade pós-operatória persiste elevada. Dessa forma, reconhecer fatores que impactam nesse prognóstico é fundamental.

A injúria miocárdica ocorre em 10 a 25% dos procedimentos cirúrgicos, sendo a maior prevalência observada quando utilizamos a dosagem de troponina de alta sensibilidade. Poucos estudos avaliaram o impacto da dosagem de

troponina de alta sensibilidade no período pós-operatório, sobretudo quando utilizamos um período de seguimento mais prolongado.

Além disso, pacientes com baixo risco cardiovascular não foram contemplados na maioria dos estudos. Essa população não está isenta da ocorrência de injúria miocárdica e reconhecer seu impacto prognóstico, também é importante. Dessa forma, identificar o papel incremental da troponina de alta sensibilidade à avaliação de risco habitual é uma lacuna a ser preenchida.

HIPÓTESES

- 1) A injúria miocárdica relacionada a cirurgia não cardíaca documentada através da troponina de alta sensibilidade é prevalente e aumenta o risco de morte por todas as causas no curto e longo prazo.
- 2) A incorporação da mensuração da troponina de alta sensibilidade aos escores prognósticos aumenta a capacidade preditiva destes, especialmente nos doentes de menor risco.

OBJETIVO GERAL

Analisar a ocorrência de morte por todas as causas em seguimento prolongado de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca e que necessitaram de internação em terapia intensiva.

Avaliar o comportamento da troponina de alta sensibilidade em diferentes grupos de risco e o valor incremental desse biomarcador à estratificação de risco perioperatória usual em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as curvas de sobrevivência em 3 momentos (até 30 dias, 30-365 dias e após 1 ano) conforme o grau de elevação de troponina (sem elevação, elevação 1-5x e elevação superior a 5x), além de identificar as variáveis que mais impactam na mortalidade a longo prazo através da criação da árvore de sobrevida, método de *machine learning*.

Analisar a ocorrência de MINS conforme a classificação de risco (risco intrínseco da cirurgia, risco cardiovascular e o escore *Revised Cardiac Risk Index* - RCRI), e avaliar o incremento prognóstico da incorporação da troponina à essa estratificação de risco, especialmente na população de menor risco.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo com inclusão de todos os pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca e que internaram na unidade pós-operatória no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2018 através de consulta de banco de dados de coleta prospectiva da unidade pós-operatória do Hospital Barra D'Or. Esse banco foi construído diariamente mediante preenchimento de dados por enfermeiro de pesquisa com auxílio de médico rotina do setor. A unidade possui 10 leitos.

São critérios para internação em unidade pós-operatória:

- Necessidade de suporte ventilatório através de ventilação mecânica
- Uso de aminas vasoativas (em qualquer dosagem)
- Instabilidade hemodinâmica: situação em que há um ou mais sinais vitais fora da faixa de normalidade

- Necessidade de monitoração intensiva (incluindo monitorização invasiva) que podem necessitar intervenção imediata
- Cirurgias de alto risco cardiovascular definido como RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*) ≥ 1 ou idade ≥ 65 anos ou idade ≥ 45 anos e doença cardiovascular significativa (história conhecida de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar severa ou anormalidade cardíaca obstrutiva como estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica ou estenose mitral grave)
- Complicações cirúrgicas ameaçadoras à vida, como sangramento com necessidade de reposição volêmica e/ou hemoderivados; arritmias cardíacas com instabilidade hemodinâmica.

Critérios de inclusão

- Paciente internado em unidade de terapia intensiva especializada em pós-operatório com permanência de pelo menos uma noite
- Pelo menos uma dosagem de troponina de alta sensibilidade até 3 dias após a cirurgia

Critérios de exclusão

- Qualquer procedimento com manipulação cardíaca (cirurgia cardíaca, cateterismo, ablação entre outros) no último mês
- Pacientes com elevação de troponina secundária a evento de origem não-isquêmica (sepse, embolia pulmonar, cardioversão, arritmias, insuficiência renal). Esses diagnósticos serão acessados

através do banco de dados onde é possível verificar os diagnósticos secundários, exames complementares e terapias empregadas.

- Pacientes submetidos à cateterismo cardíaco com evidência de lesão coronariana que justificaria a elevação de troponina
- Pacientes com doença de base em estágio avançado sem perspectiva de sobrevida superior a um ano

Variáveis avaliadas (ficha de coleta de dados no anexo 1)

As variáveis de interesse foram selecionadas de acordo com dados disponíveis em estudos prévios. Estas foram as variáveis avaliadas:

- Características clínicas (idade, gênero, peso, altura, IMC)
- Fatores de risco clássicos (hipertensão, diabetes, doença coronariana prévia, tabagismo, dislipidemia, insuficiência renal);
- Tipo de cirurgia (geral, ortopédica, vascular, neurológica, tórax, cabeça e pescoço, ginecológica e genitourinária);
- Variáveis clínicas e laboratoriais de admissão no pós-operatório (pressão arterial, frequência cardíaca, Glasgow de admissão, leucócitos, plaquetas, creatinina) assim como o escore SAPS3 (*Simplified Acute Physiology Score III*);
- Dosagem da troponina de alta sensibilidade. Será considerado a presença de injúria miocárdica qualquer elevação da troponina até três dias após procedimento cirúrgico. O ponto de corte será o mesmo proposto pelo fabricante conforme recomendado pela

American Heart Association²⁹. Para a análise, consideraremos o maior valor de troponina nos três dias de pós-operatório.

Acompanhamento e desfechos:

Os óbitos foram checados através de consulta do banco de dados de óbitos do estado do Rio de Janeiro, disponível no sítio do TJRJ (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>). Para análise estatística, considerou-se morte por todas as causas. O tempo de seguimento mínimo foi de 3 anos.

Desfechos primários:

- Morte por todas as causas em até 30 dias
- Morte por todas as causas no seguimento pós-hospitalar a longo prazo (até 1 ano e após 1 ano)

Aspectos éticos

O protocolo de estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil com o CAAE 63829916.9.0000.5249, tendo sido aprovado pelo CEP do Hospital Copa D'Or em 02/02/17 (disponível no anexo 3). Por se tratar de um estudo retrospectivo, houve dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

Foram avaliadas todas as características nos sobreviventes e óbitos. Utilizamos o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas (quando houver distribuição normal). O teste de normalidade utilizado foi o Kolmogorov-Smirnov.

Em todas as análises de sobrevida, utilizamos inicialmente o método de Cox, um método semiparamétrico, com a inclusão das variáveis que demonstraram diferença estatística na análise univariada, assim como a construção de árvores de sobrevida. Na sequência, utilizamos as árvores de decisão, um método de *machine learning* não-paramétrico, visando identificação de variáveis preditivas e suas relações ou associações). Neste método, todas as variáveis estudadas foram incluídas para análise. Os modelos de sobrevivência criados através das árvores de decisão oferecem algumas vantagens sobre a regressão de Cox, como a identificação de interações entre as covariáveis, não observadas no modelo de Cox.

Na análise incremental da troponina à estratificação de risco, cada um dos riscos foi avaliado com o uso de estatística-c antes e depois da adição de troponina de forma categorizada (sem elevação de troponina; elevação de troponina de 1-5x; elevação de troponina > 5x ponto de corte). A pontuação de cada um desses itens foi determinada pelo coeficiente de regressão inteiro (b) obtido na regressão de Cox para os seguintes resultados: morte em 30 dias e morte em 1 ano. O resultado da estatística-c foi avaliado de acordo com a seguinte classificação: ruim (0,50 a <0,70), aceitável (0,70 a <0,80), excelente (0,80 a <0,90) e magnífico ($\geq 0,90$). Por fim, o valor incremental da adição de troponina ao modelo de risco foi avaliado usando o índice de reclassificação

líquida ou *net reclassification index* (NRI) e o teste de melhoria da discriminação integrada ou *integrated discrimination index* (IDI) com base nas categorias de risco. $P < 0,05$ foi considerado significativo. Para a análise foram utilizados os aplicativos MedCalc®, SPSS® 26ª edição e R Studio 2021.09.0.

ARTIGO 1

Mortalidade tardia após injúria miocárdica em pacientes de terapia intensiva submetidos à cirurgia não cardíaca usando análise de aprendizado de máquina

Resumo

Introdução: A injúria miocárdica após cirurgia não cardíaca (MINS) sabidamente aumenta a mortalidade em 30 dias.

Objetivo: avaliar o impacto no curto e longo prazo da injúria miocárdica em uma coorte de pacientes internados em terapia intensiva após cirurgia não cardíaca.

Métodos: Todos os pacientes que permaneceram internados pelo menos uma noite e com dosagem de troponina cardíaca de alta sensibilidade foram incluídos. As características clínicas e a ocorrência de MINS foram avaliadas entre mortos e sobreviventes por meio do teste qui-quadrado e teste t de Student. Variáveis com $P < 0,01$ no modelo univariado foram incluídas no modelo de regressão de Cox para identificar variáveis preditoras. A árvore de decisão (AD), um modelo de aprendizado de máquina, também foi usada para encontrar os preditores e suas correlações.

Resultados: Foram incluídos 2.230 pacientes com idade média de $63,8 \pm 16,3$ anos, sendo a maioria (55,6%) mulheres. A prevalência de MINS foi de 9,4% (209 pacientes) e houve 556 óbitos (24,9%) em um seguimento médio de 6,7 anos. A análise univariada mostrou variáveis associadas à mortalidade tardia, a saber: MINS, hipertensão arterial, infarto do miocárdio prévio, fibrilação atrial, demência, cirurgia de urgência, doença arterial periférica, estado de saúde crônico e idade. Essas variáveis foram incluídas no modelo de regressão de Cox e na AD. As variáveis preditoras de morte por todas as causas foram: MINS (HR

2,21; IC 95% 1,77-2,76), infarto do miocárdio prévio (HR 1,47; IC 95% 1,14-1,89); cirurgia de urgência (HR 1,24; IC 95% 1,01-1,52), doença arterial periférica (HR 1,83; IC 95% 1,23-2,73), demência (HR 2,54; IC 95% 1,86-3,46) e idade (HR 1,05; IC 95% 1,04- 1.06). AD encontrou os mesmos preditores, exceto doença arterial periférica.

Conclusão: O aumento dos níveis de troponina de alta sensibilidade em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca aumentou o risco de mortalidade precoce e tardia.

Palavras-chave: Injúria miocárdica, cirurgia não cardíaca, troponina de alta sensibilidade, mortalidade a longo prazo

Abstract

Introduction: Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is known to increase 30-day mortality.

Objective: To evaluate the short and long-term impact of myocardial injury in a cohort of patients admitted to intensive care after non-cardiac surgery.

Methods: All patients who stayed at least one night and had high-sensitivity cardiac troponin measurements were included. Clinical characteristics and the occurrence of MINS were evaluated between deceased and survivors using the chi-square test and Student's t-test. Variables with $P < 0.01$ in the univariate model were included in the Cox regression model to identify predictors. The decision tree (DT), a machine learning model, was also used to find predictors and their correlations.

Results: A total of 2,230 patients with a mean age of 63.8 ± 16.3 years were included, with the majority (55.6%) being women. The prevalence of MINS was 9.4% (209 patients) and there were 556 deaths (24.9%) during a mean follow-up of 6.7 years. Univariate analysis showed variables associated with late mortality,

namely: MINS, arterial hypertension, previous myocardial infarction, atrial fibrillation, dementia, emergency surgery, peripheral arterial disease, chronic health status, and age. These variables were included in the Cox regression model and DT. The predictors of death from all causes were: MINS (HR 2.21; 95% CI 1.77-2.76), previous myocardial infarction (HR 1.47; 95% CI 1.14-1.89); emergency surgery (HR 1.24; 95% CI 1.01-1.52), peripheral arterial disease (HR 1.83; 95% CI 1.23-2.73), dementia (HR 2.54; 95% CI 1.86-3.46) and age (HR 1.05; 95% CI 1.04-1.06). DT found the same predictors except for peripheral arterial disease.

Conclusion: The increase in high-sensitivity troponin levels in patients undergoing non-cardiac surgery increased the risk of early and late mortality.

INTRODUÇÃO

Estimativas mundiais mostram que aproximadamente 200 milhões de adultos são submetidos a cirurgias não cardíacas a cada ano¹³, sendo aproximadamente 100 milhões de cirurgias de pacientes com mais de 45 anos e com maior risco de infarto perioperatório¹⁴. O infarto perioperatório é uma complicação importante após cirurgias não cardíacas e está associado a um pior prognóstico^{4,5}. As complicações cardiovasculares respondem por 33% das mortes perioperatórias, prolongam o tempo de internação e aumentam os custos hospitalares^{17,19}. A injúria miocárdica relacionada à cirurgia não cardíaca (MINS) geralmente não é diagnosticada porque mais de 90% dos casos são assintomáticos. Além disso, a injúria miocárdica pode estar relacionada a fatores intrínsecos ao paciente ou relacionados ao procedimento³⁰. A dosagem rotineira de troponina no pós-operatório é recomendada, principalmente em pacientes de alto risco, sendo fundamental para o diagnóstico de MINS. A ocorrência de MINS, que aumenta o risco de morte em 30 dias⁴, é um marcador prognóstico conhecido. No entanto, os dados sobre a mortalidade a longo prazo são escassos. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de morte por todas as causas em seguimento prolongado de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca e que necessitaram de internação em terapia intensiva.

MÉTODOS

Análise retrospectiva foi realizada usando banco de dados pós-operatório, com coleta de dados prospectiva, de um hospital terciário privado no Brasil. Todos os pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca e internados na unidade de terapia intensiva pós-operatória no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram os seguintes: permanecer na unidade de terapia intensiva por pelo menos uma noite com pelo menos uma dosagem de troponina cardíaca de alta sensibilidade em até três dias após a cirurgia. Todos os pacientes que tiveram MINS tiveram novas dosagens de troponina de alta sensibilidade até identificar-se o pico de troponina. Pacientes submetidos a qualquer procedimento cirúrgico cardíaco (por exemplo, cirurgia cardíaca, cateterismo, ablação) no mês anterior, pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com evidência de lesão coronariana que justifique a elevação da troponina, e pacientes com doença de base em estágio avançado e sem perspectiva de sobrevida por mais de um ano, foram excluídos.

Os dados coletados foram idade, sexo, histórico cardiovascular (hipertensão, diabetes, doença coronariana prévia, tabagismo, dislipidemia, insuficiência renal), tipo de cirurgia (geral, ortopédica, vascular, neurológica, torácica, cabeça e pescoço, ginecológicas e geniturinárias), admissão pós-operatória, variáveis clínicas e laboratoriais (pressão arterial, frequência cardíaca, leucócitos, plaquetas, creatinina) e níveis máximos de troponina de alta sensibilidade.

A injúria miocárdica foi definida como qualquer elevação da troponina de alta sensibilidade acima do ponto de corte (percentil 99) até três dias após o procedimento cirúrgico. O ponto de corte foi o mesmo recomendado pelo fabricante, seguindo recomendação da American Heart Association²⁹. O maior valor de troponina (pico de troponina) nos três dias de pós-operatório foi considerado para análise. Como o período do estudo foi longo, diferentes kits foram utilizados para diagnóstico com diferentes pontos de corte. Portanto, os dados de troponina foram utilizados qualitativamente com base no grau de elevação da troponina obtido pela razão entre o pico do nível de troponina e o ponto de corte. A população foi dividida em três grupos: sem elevação da

troponina, elevação até cinco vezes o ponto de corte, e elevação acima de cinco vezes o ponto de corte.

O desfecho primário deste estudo foi a mortalidade por todas as causas. Esses dados foram obtidos por meio da consulta ao banco de dados de óbitos do estado do Rio de Janeiro, disponível no sítio do TJRJ (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>). As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (quando há distribuição normal) ou como mediana e intervalo interquartil (quando não há distribuição normal). A normalidade foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. As variáveis clínicas e laboratoriais foram comparadas de acordo com o desfecho primário por meio de análise univariada: teste qui-quadrado (variáveis categóricas) e teste t de Student não pareado ou teste não paramétrico de Mann-Whitney (variáveis contínuas). Pacientes com dados faltantes foram excluídos.

Todas as variáveis com $P < 0,05$ na análise univariada foram avaliadas pelo método de regressão de Cox para identificar variáveis independentes. As curvas de sobrevida foram construídas de acordo com a ocorrência de injúria miocárdica nos primeiros 30 dias, no primeiro ano e após um ano da cirurgia, incluindo suas respectivas razões de risco ajustadas. Da mesma forma, curvas de sobrevida foram construídas de acordo com a magnitude da elevação da troponina nos mesmos períodos citados acima.

Por fim, todas as variáveis estudadas foram incluídas na árvore de sobrevivência (AS)³¹, um método de aprendizado de máquina, com o objetivo de identificar variáveis preditoras do desfecho primário e suas intercorrelações. Modelos de sobrevivência criados usando AS oferecem muitas vantagens sobre aqueles derivados da regressão de Cox, como maximização explícita da precisão preditiva, parcimônia, robustez estatística e transparência³². $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises estatísticas. SPSS, versão 26, MedCalc e RStudio 2021.09.0 foram os softwares estatísticos utilizados.

O protocolo do estudo foi registrado na Plataforma Brasil conforme CAAE 63829916.9.0000.5249 e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Copa D'Or

em 02/02/17. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi necessário o consentimento informado.

RESULTADOS

O fluxograma de inclusão de pacientes é apresentado na Figura 2. Após avaliar 2.982 internações no período do estudo, um total de 2.230 pacientes foram incluídos para o estudo. Ao analisar o grupo de pacientes que não tiveram a troponina dosada (maior percentual de exclusão), observamos que mais de 80% dos pacientes permaneceram apenas um dia na unidade de terapia intensiva (UTI) e ocorreram apenas sete óbitos, demonstrando assim um perfil de menor gravidade nesta população.

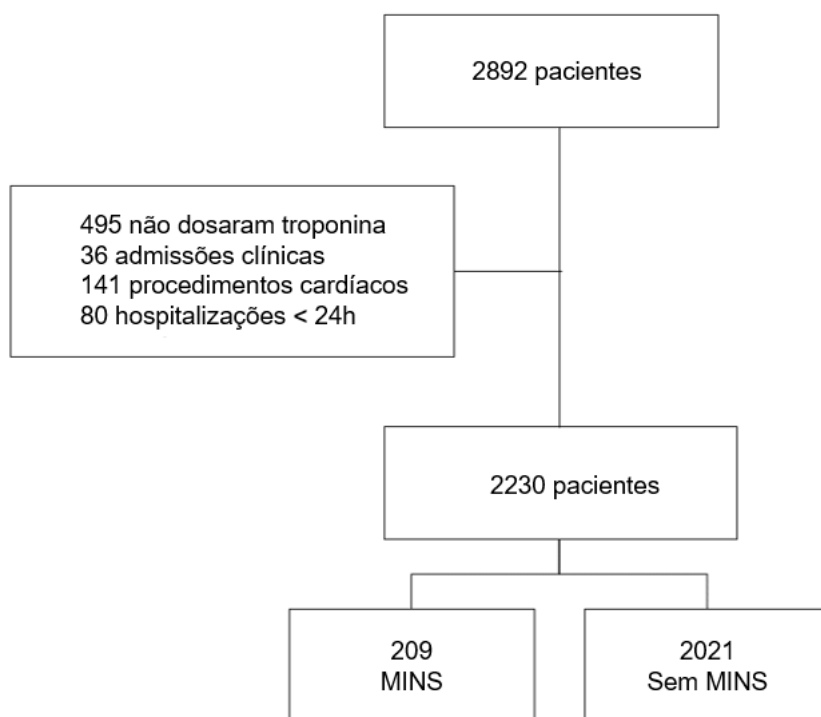


Figura 2. Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo. MINS = Injúria miocárdica em cirurgia não cardíaca

A mediana do tempo de seguimento foi de 6,7 (IQR 5,0-8,3) anos, com mediana de permanência na UTI de um dia e mediana de internação de quatro dias. A prevalência de MINS foi de 9,4%. As características da população, bem como dos pacientes com e sem MINS, são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes.

Características	Todos N=2230	MINS N=209	Sem MINS N=2021	P
Idade média (anos)	63,8±16,3	73,2±13,4	60,7±15,8	<0,001
Sexo masculino	44,4%	45,9%	44,3%	0,350
IMC (Kg/m²)	29,7±20,0	27,9±23,2	30,2±18,8	0,04
Cirurgia de urgência	19,2%	33,0%	17,8%	<0,001
Insuficiência Cardíaca prévia	1,8%	1,4%	1,8%	0,484
Doença renal crônica	4,1%	6,7%	3,9%	0,045
Hipertensão Arterial	62,8%	75,1%	61,5%	<0,001
Diabetes	25,7%	25,4%	25,8%	0,485
Infarto do miocárdio prévio	7,6%	17,2%	6,6%	<0,001
Doença arterial periférica	2,4%	5,7%	2,0%	0,003
Fibrilação atrial	2,5%	5,3%	2,2%	0,013
Acidente vascular encefálico	3,6%	3,3%	3,7%	0,504
Demência	4,0%	5,3%	3,9%	0,219
Estado de independência				
Independente	88,8%	76,1%	90,1%	<0,001
Necessidade de assistência	9,3%	19,1%	8,3%	
Restrito ao leito	1,9%	4,8%	1,6%	
Revised Cardiac Risk Index				
0	68,1%	50,7%	69,9%	<0,001
1	25,6%	33,0%	24,8%	
≥ 2	6,3%	16,3%	5,3%	
Mortalidade tardia	24,%	53,1%	22,0%	<0,001

IMC: índice de massa corporal; MINS: injúria miocárdica em cirurgia não cardíaca

Observou-se alta prevalência de hipertensão arterial (62,8%) e diabetes (25,7%), enquanto os demais fatores de risco foram menos prevalentes. Quase 20% das cirurgias foram realizadas em caráter de emergência. Considerando todos os procedimentos realizados, os mais comuns foram cirurgias gerais (35%), ortopédicas (36%), urológicas (8,1%), vasculares (5,2%) e neurológicas (5,4%).

A Tabela 4 apresenta a análise univariada das características clínicas e dos fatores de risco segundo a ocorrência do desfecho primário.

Tabela 4. Análise univariada das características segundo desfecho primário.

Características	Desfecho primário (mortalidade tardia por todas as causas)		p
	Sim (n=556)	Não (n=1,674)	
Idade média (anos)	73,2±13,4	60,7±15,8	<0,001
Sexo masculino	46,9%	43,6%	0,093
IMC (Kg/m ²)	27,9±23,22	30,23±18,8	0,04
Cirurgia de urgência	27,3%	16,5%	<0,001
Insuficiência cardíaca prévia	1,7%	1,8%	0,490
Doença renal crônica	5,3%	3,7%	0,071
Hipertensão Arterial	72,8%	59,5%	<0,001
Diabetes	25,7%	25,7%	0,523
Infarto do miocárdio prévio	14,2%	5,4%	<0,001
Doença arterial periférica	5,6%	1,3%	<0,001
Fibrilação atrial	4,9%	1,7%	<0,001
Acidente Vascular encefálico	4,0%	3,5%	0,320
Demência	11,5%	1,6%	<0,001
Estado de independência			
Independente	76,4%	92,9%	
Necessidade de assistência	19,6%	5,9%	<0,001
Restrito ao leito	4,0%	1,2%	
MINS	20,0%	5,9%	<0,001
Elevação de troponina			<0,001
Nenhuma elevação	80,8%	94,3%	
1-5 vezes	10,6%	4,2%	
> 5 vezes	8,6%	1,4%	

IMC: índice de massa corporal; MINS: injúria miocárdica em cirurgia não cardíaca

Na análise univariada, várias características clínicas foram significativamente associadas a uma maior prevalência de mortalidade por todas as causas: idade, índice de massa corporal (IMC), cirurgia de emergência, hipertensão arterial, IAM prévio, doença arterial periférica (DAP) prévia, fibrilação atrial, demência, estado de dependência, ocorrência de MINS e elevação de troponina. Essas variáveis foram incluídas no modelo de regressão de Cox (Tabela 5).

Tabela 5. Regressão de Cox para desfecho óbito por todas as causas.

Covariáveis	HR	IC 95%	P
MINS	2,21	1,77-2,76	<0,0001
Idade	1,04	1,03-1,05	<0,0001
IMC	1,00	0,99-1,01	0,624
Cirurgia de urgência	1,24	1,01-1,52	0,039
Hipertensão Arterial	1,02	0,83-1,25	0,881
Infarto do miocárdio prévio	1,47	1,14-1,89	0,003
DAP	1,83	1,23-2,73	0,003
Fibrilação atrial	1,26	0,84-1,90	0,272
Demência	2,54	1,86-3,46	<0,0001
Estado de independência			
Independente	Referência		
Necessidade de assistência	1,51	1,19-1,92	0,001
Restrito ao leito	1,38	0,86-2,20	0,182

IMC: Índice de massa corporal; MINS: injúria miocárdica em cirurgia não cardíaca; DAP: doença arterial periférica

Os fatores preditivos para óbito nessa amostra foram: MINS, idade, cirurgia de emergência, infarto do miocárdio prévio, DAP, demência e paciente com necessidade de assistência. A figura 3 mostra a curva de sobrevida de acordo com a ocorrência de MINS

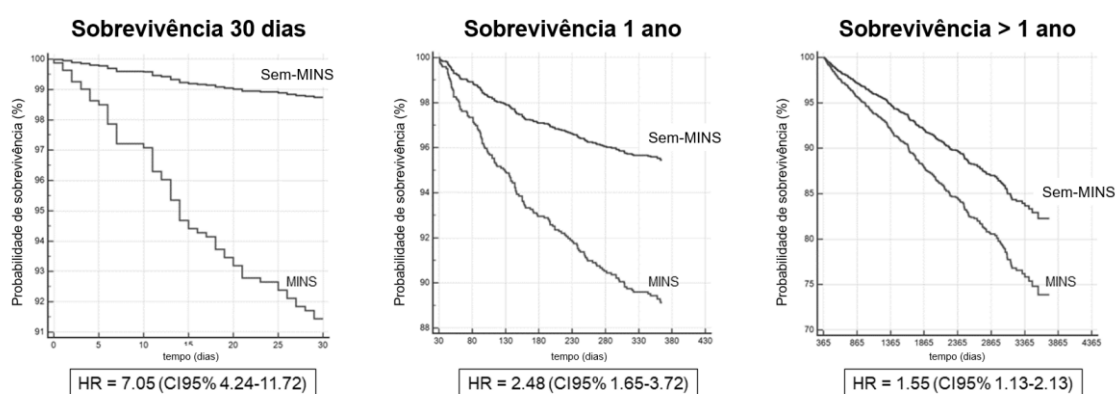


Figura 3. Curva de sobrevida segundo ocorrência de MINS e período avaliado. *Hazard ratio* (HR) ajustada para covariáveis do modelo de Cox.

Observamos maior mortalidade na fase aguda da injúria miocárdica (primeiros 30 dias). A mortalidade permanece alta entre os pacientes com MINS em um

ano ou mais, demonstrando que a injúria miocárdica reduz a sobrevida tanto a curto quanto a longo prazo.

Ao analisar a mortalidade segundo a magnitude da elevação da troponina, observamos maior mortalidade no subgrupo que apresentou elevação maior que cinco vezes o ponto de corte tanto a curto quanto a longo prazo (Figura 4).

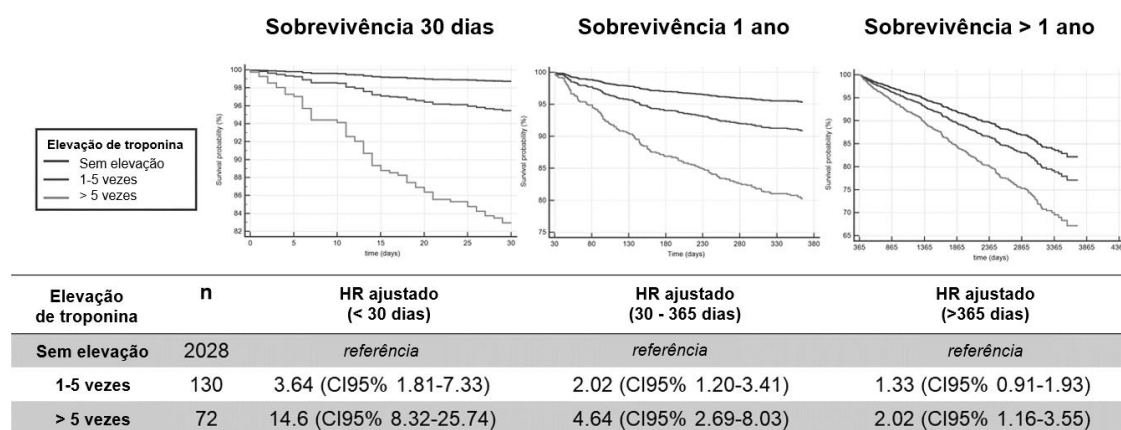


Figura 4. Curva de sobrevida com graus de elevação da troponina e mortalidade ajustada em curto e longo prazos. HR ajustada para idade, cirurgia urgente, hipertensão arterial, fibrilação atrial, demência, doença arterial periférica e infarto do miocárdio prévios

Na árvore de sobrevivência (AS), verificamos que a idade acima de 79 anos foi a primeira característica classificatória. Em pacientes mais velhos (idade > 79 anos), a ocorrência de MINS foi associada a uma menor sobrevida. Em pacientes sem MINS, a demência foi associada a uma maior mortalidade. Em pacientes com idade ≤ 79 anos, o grau de independência esteve associado à sobrevida. Em pacientes com algum grau de dependência ou restritos ao leito, a ocorrência de MINS levou a uma menor sobrevida. Quanto às outras covariáveis, pacientes com história de IAM prévio tiveram maior mortalidade em longo prazo. Finalmente, um novo corte de idade foi proposto (54 anos) para pacientes independentes. Em pacientes com idade > 54 anos, a cirurgia de emergência resultou em maior mortalidade. Já em pacientes submetidos a cirurgias eletivas, a ocorrência de MINS esteve associada a maior mortalidade (Figura 5).

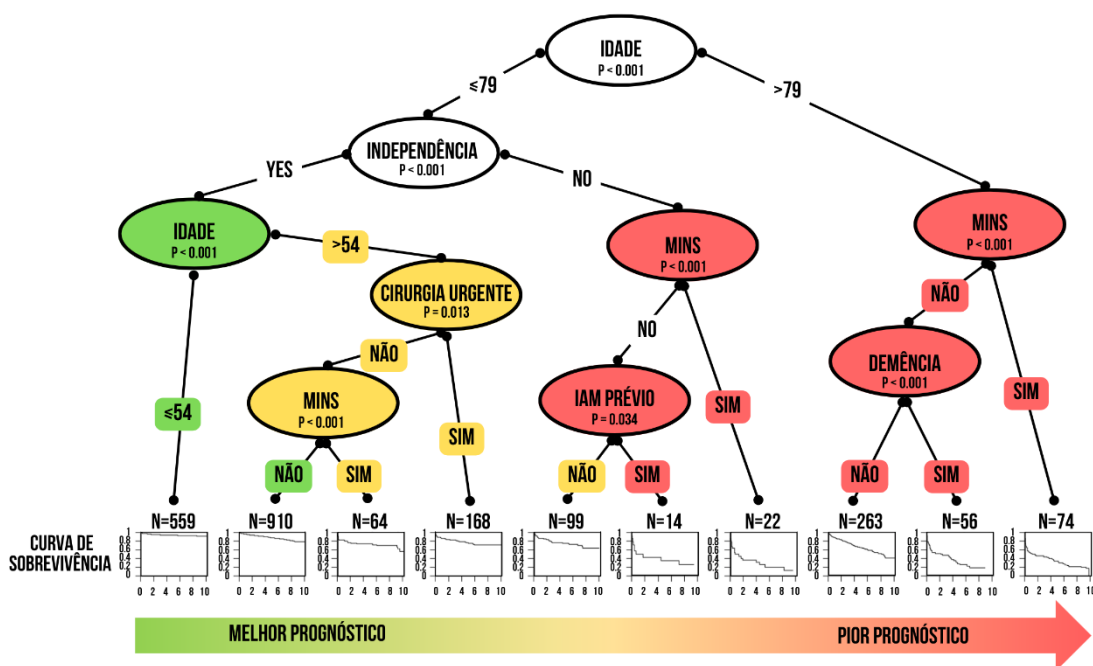


Figura 5. Árvore de decisão de sobrevivência. MINS: injúria miocárdica em cirurgia não cardíaca; MI: Infarto do miocárdio. A árvore de sobrevivência mostra a sobrevivência observada em cada subgrupo de acordo com as variáveis clínicas e suas correlações. Por exemplo, o pior prognóstico foi observado em pacientes com mais de 79 anos que tiveram MINS. (Versão maior da árvore no anexo 5)

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o impacto a longo prazo da injúria miocárdica em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca que necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva. Após seguimento médio de quase sete anos, observou-se que a injúria miocárdica no período perioperatório foi um dos principais preditores independentes de mortalidade por todas as causas. Além disso, outros preditores de morte a longo prazo foram: idade, cirurgia urgente, infarto prévio, doença arterial periférica, demência e estado de saúde crônico (grau de independência). Ao analisar os dados por meio da árvore de sobrevivência, um método robusto de aprendizado de máquina, idade e MINS foram as principais variáveis preditoras. Nenhum estudo até o momento teve um acompanhamento tão prolongado em uma população de pacientes com risco

mais grave (ou seja, que necessitaram de internação em UTI) e que dosaram exclusivamente troponina de alta sensibilidade.

Os estudos principais avaliando o impacto do MINS na mortalidade em 30 dias usaram kits de teste de troponina convencionais⁴, assim como os primeiros avaliando o impacto em 1 ano³³. Pequenos níveis de injúria miocárdica têm sido detectados desde o uso da troponina de alta sensibilidade na prática clínica, o que permite uma melhor detecção de MINS. Assim, observamos grande variabilidade na prevalência de MINS (entre 8 e 25%) dependendo da população estudada e do kit utilizado para sua detecção³⁰. Em nosso estudo, a prevalência foi de 9,4%, menor do que o esperado para uma população mais grave com troponina de alta sensibilidade usada como marcador. No entanto, o uso de kits diferentes influenciou esse resultado, pois dois apresentaram pontos de corte mais altos (160 e 120ng/L). De qualquer forma, a recomendação da American Heart Association é utilizar o percentil 99 como ponto de corte para definir o MINS²⁹, critério utilizado neste estudo.

A seleção de pacientes internados apenas na unidade de terapia intensiva permitiu a inclusão de pacientes mais graves com procedimentos de maior risco. O estudo VISION²⁶, o maior deles com 21.842 pacientes com 45 anos ou mais de idade internados por cirurgia não cardíaca e cuja troponina de alta sensibilidade foi medida no pós-operatório, teve menor prevalência de hipertensão (49,8% x 62,8%) e cirurgia de emergência (7,4% x 19,2%), em comparação com o presente estudo. Além disso, a maioria dos procedimentos foi classificada como cirurgia geral e ortopédica, enquanto 35,5% dos procedimentos foram classificados como de baixo risco no estudo VISION. Por fim, a mortalidade em 30 dias em nosso estudo foi maior (ou seja, 2,9%) em comparação com a relatada pelo estudo VISION (ou seja, 1,2%), demonstrando que nossa população de estudo tinha um perfil mais grave, o que traz relevância para nosso trabalho.

Vários mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia da MINS. Duvall e cols.⁶ realizaram estudo retrospectivo em pacientes com MINS submetidos à coronariografia, mostrando que o infarto tipo 2 corresponde a mais da metade dos casos e a ausência de doença arterial coronariana obstrutiva

correspondeu a 19% dos casos. Por outro lado, Hanson et al⁸ mostraram que o infarto tipo 1 foi predominante (ou seja, 59% dos casos), assim como Gualandro et al⁹ mostraram que quase 50% dos casos de MINS tinham evidência de ruptura de placa, o que caracteriza um infarto tipo 1.

No entanto, esses estudos são insuficientes e não fornecem uma resposta definitiva sobre os principais mecanismos envolvidos no MINS. De qualquer forma, ambos os mecanismos fisiopatológicos ajudam a entender que a ocorrência de MINS pode impactar na mortalidade a longo prazo, que é a principal questão deste estudo. Kim e cols. avaliaram a associação da troponina I com mortalidade a longo prazo em 750 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas³³. Após 7 anos de seguimento, verificou-se que a injúria miocárdica confere aumento da mortalidade e essa diferença decorreu principalmente dos desfechos observados nos primeiros seis meses. Nagele e cols. também demonstraram maior mortalidade em pacientes com injúria miocárdica em seguimento de 3 anos²⁸ com o uso de troponina de alta sensibilidade. Os demais estudos que avaliaram a mortalidade em período superior a um ano foram aqueles com subpopulações específicas submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico. Este estudo demonstrou impacto prognóstico da injúria miocárdica em todos os períodos estudados, principalmente quando observamos elevação da troponina de alta sensibilidade maior que cinco vezes o ponto de corte. Assim, este é o maior estudo até o momento com o seguimento mais longo, demonstrando maior mortalidade tanto a curto quanto a longo prazo. Por fim, demonstrando o impacto a longo prazo da MINS, pode-se inferir que os mecanismos envolvidos na ocorrência da injúria miocárdica serão permanentes e conferirão pior prognóstico independente de qualquer outro fator.

O uso da árvore de sobrevivência, uma técnica de aprendizado de máquina, permitiu uma nova visão dos preditores de mortalidade nessa população de pacientes. Além de mostrar os preditores de mortalidade a longo prazo, a árvore de sobrevivência mostra a correlação entre essas variáveis. A idade foi a primeira variável preditora, um resultado esperado para a mortalidade em longo prazo. A ocorrência de injúria miocárdica foi um importante preditor de óbito em todos os subgrupos avaliados. O grau de independência foi um marcador importante na população com menos de 79 anos. Entre os pacientes

independentes, as cirurgias de urgência determinaram maior mortalidade e, nos eletivos, o MINS determinou menor sobrevida. A árvore de sobrevivência incluiu as variáveis conhecidas como preditoras pelo método de regressão de Cox, exceto DAP.

Do ponto de vista clínico, os achados da árvore de sobrevivência podem nos ajudar na decisão de indicar uma intervenção cirúrgica. Um paciente idoso, com idade superior a 79 anos, e com demência apresenta mau prognóstico quando submetido à cirurgia. Se este paciente apresentar MINS no pós-operatório, sua sobrevida será ainda menor. Com isso, a árvore de sobrevivência pode ser uma ferramenta importante na tomada de decisão clínica em relação ao paciente que necessita de intervenção cirúrgica eletiva. O grau de dependência teve importante valor prognóstico em pacientes com idade inferior a 79 anos. Pacientes que necessitam de algum tipo de ajuda para realizar atividades diárias terão maior mortalidade a curto e longo prazo. Esta informação deve ser valorizada na tomada de decisão clínica. A ocorrência de MINS ou história de infarto do miocárdio prévio confere pior prognóstico aos pacientes que necessitam de assistência. Por fim, em pacientes independentes e mais jovens, os principais fatores que impactam o prognóstico são a cirurgia de urgência e, naqueles submetidos à cirurgia eletiva, a ocorrência de MINS. Com isso, pode-se reconhecer o impacto prognóstico do MINS em todas as populações estudadas e essa correlação de variáveis só foi possível com o uso da árvore , de sobrevida.

O presente estudo tem algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo em que os dados foram coletados prospectivamente no banco de dados da UTI. A troponina de alta sensibilidade, que foi o principal alvo de investigação deste estudo, foi obtida diretamente do sistema laboratorial, o que confere grande confiabilidade aos achados. Vários kits de teste de troponina foram usados durante este estudo, tornando difícil padronizar os dados resultantes e tratá-los como uma variável contínua. De qualquer forma, independente do kit utilizado, a recomendação é utilizar o percentil 99 para caracterizar a injúria miocárdica. Além dessas limitações, este estudo representa a experiência de um único centro, acreditado internacionalmente e alinhado às melhores práticas de assistência ao paciente. Por fim, como a seleção de

pacientes internados na unidade de terapia intensiva evidencia uma população de maior risco, esses resultados não podem ser extrapolados para outras populações. No entanto, esta abordagem permite uma nova perspectiva para estudos posteriores.

Apesar das limitações, este é o maior estudo avaliando os efeitos da injúria miocárdica em um período muito longo, no qual técnicas convencionais de estatística e aprendizado de máquina foram usadas para dar robustez aos nossos achados.

CONCLUSÕES

Em pacientes internados em unidade de terapia intensiva no pós-operatório de cirurgia não cardíaca, a dosagem rotineira da troponina de alta sensibilidade pode ser capaz de identificar pacientes com maior risco de morte a curto e longo prazos, independentemente de outros fatores. Nos que não apresentaram injúria miocárdica, idade, cirurgia de urgência, IAM ou DAP prévios, demência e grau de dependência, foram outros fatores reduziram a sobrevida.

ARTIGO 2

Adição de troponina de alta sensibilidade à avaliação de risco perioperatório aumenta a capacidade preditiva de morte em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca

Resumo

Introdução: A estratificação de risco é uma etapa importante na avaliação perioperatória. No entanto, os principais escores de risco não incorporam biomarcadores em seu conjunto de variáveis.

Objetivos: Identificar a prevalência de MINS na população de maior risco e avaliar o poder incremental da troponina à estratificação de risco habitual.

Métodos: 2.230 pacientes internados em terapia intensiva após cirurgia não cardíaca foram classificados de acordo com três tipos de risco: risco cardiovascular (CVR), escore RCRI; e risco intrínseco da cirurgia (IRS). O desfecho principal foi mortalidade por todas as causas. Utilizou-se regressão de Cox e estatística-c antes e após adição de troponina de alta sensibilidade (pelo menos uma dosagem até três dias após a cirurgia). Finalmente, o *net reclassification index* (NRI) e a *integrated discrimination improvement* (IDI) foram usados para avaliar o poder incremental da troponina para a estratificação de risco.

Resultados: A média de idade foi de 63,8 anos e 55,6% eram mulheres. A prevalência de injúria miocárdica (MINS) foi de 9,4%. Pacientes com alta RCV tiveram maior ocorrência de MINS (40,1 x 24,8%, $P < 0,001$), assim como aqueles com alta IRS (21,3 x 13,9%, $P = 0,004$) e com $RCRI \geq 3$ (3,0 x 0,7%, $P = 0,009$). Pacientes sem MINS, independentemente do risco avaliado, tiveram taxa de mortalidade semelhante. A adição de troponina à avaliação de risco aumentou a capacidade preditiva de morte em 30 dias e em 1 ano em todas as avaliações de risco.

Conclusão: A prevalência de MINS é maior na população de alto risco. No entanto, a prevalência na população de menor risco não é desprezível e confere

maior risco de morte. A adição de troponina de alta sensibilidade aumentou a capacidade preditiva de avaliação de risco em todos os grupos.

Palavras-chave: Injúria miocárdica, cirurgia não cardíaca, troponina de alta sensibilidade, classificação de risco

Abstract

Background: Risk stratification is an important step in perioperative evaluation. However, the main risk scores do not incorporate biomarkers in their set of variables.

Methods: 2,230 patients admitted to intensive care after non-cardiac surgery were classified according to three types of risk: cardiovascular risk (CVR), RCRI score; and intrinsic risk of surgery (IRS). The main outcome was all-cause mortality. Cox regression was used as well as c-statistics before and after addition of high-sensitivity troponin (at least, one dosage up to three days after surgery). Finally, net reclassification index (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) was used to assess the incremental power of troponin for risk stratification.

Results: Mean age was 63.8 years and 55.6% were women. Prevalence of myocardial injury (MINS) was 9.4%. Patients with high CVR had a higher occurrence of MINS (40.1 x 24.8%, $P < 0.001$), as well as those with high IRS (21.3 x 13.9%, $P = 0.004$) and with $RCRI \geq 3$ (3.0 x 0.7%, $P = 0.009$). Patients without MINS, regardless of the assessed risk, had similar mortality rate. The addition of troponin to the risk assessment increased the predictive ability of death at 30 days and at 1 year in all risk assessments.

Conclusion: The prevalence of MINS is higher in the population at high-risk. However, the prevalence in lower-risk population is not negligible and confers a higher risk of death. The addition of high-sensitivity troponin increased the predictive ability of risk assessment in all groups.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de complicações cardiovasculares representa uma das principais causas de morte em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas em todo o mundo^{17,19}. A fim de minimizar e prever essas complicações, as sociedades internacionais de cardiologia e anestesiologia recomendam uma avaliação minuciosa do risco cardiovascular antes da realização do procedimento proposto³⁴.

As ferramentas disponíveis para predição de risco são os escores de risco, que possuem capacidade preditiva limitada, principalmente em pacientes de menor risco^{34,35}. A maioria dos escores de risco incorpora fatores de risco relacionados ao paciente e à cirurgia, mas não inclui biomarcadores em seu conjunto de variáveis³⁴.

A troponina de alta sensibilidade é um biomarcador que denota injúria miocárdica, e sabe-se que sua elevação está relacionada ao aumento do risco de morte e eventos cardiovasculares em curto e longo prazos⁴. Apesar de sua boa capacidade preditiva, a troponina não foi incorporada aos principais escores de risco perioperatório, o que requer novos estudos que demonstrem seu valor incremental aos escores de risco existentes.

Como a injúria miocárdica ocorre em todos os estratos de risco, a troponina de alta sensibilidade seria uma ferramenta potencial para a reclassificação de risco de pacientes de baixo risco subdiagnosticados pelos métodos tradicionais de avaliação de risco. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o comportamento da troponina de alta sensibilidade em diferentes grupos de risco e o valor incremental desse biomarcador à estratificação de risco perioperatória usual em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas.

MÉTODOS

População de estudo

Este é um estudo de análise retrospectiva usando dados prospectivos coletados do banco de dados local (ou seja, amostra de conveniência). Foram

incluídos pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca e internados em unidade de terapia intensiva (UTI). O período do estudo foi de janeiro de 2011 a dezembro de 2017. Os critérios de inclusão foram os seguintes: pelo menos uma noite de internação em UTI e no mínimo uma dosagem de troponina de alta sensibilidade até três dias após a cirurgia. Foram excluídos do estudo pacientes que realizaram procedimentos cardíacos (por exemplo, cirurgia cardíaca, cateterismo, ablação entre outros) no último mês, apresentavam estágio avançado da doença de base e estavam em cuidados paliativos.

Foram coletados dados sobre idade, sexo, fatores de risco clássicos (hipertensão, diabetes, doença coronariana prévia, tabagismo, dislipidemia, insuficiência renal), tipo de cirurgia (geral, ortopédica, vascular, neurológica, torácica, cabeça e pescoço, ginecológica e geniturinário), índice de risco cardíaco revisado (RCRI)³⁵, avaliação de risco intrínseco da cirurgia, e dosagem de admissão e pico de troponina de alta sensibilidade na internação. Na UTI, a troponina de alta sensibilidade foi verificada rotineiramente em todos os pacientes durante o pós-operatório imediato e pelo menos no segundo dia de internação, exceto os pacientes com curta permanência na unidade. Os pacientes que apresentaram níveis elevados de troponina tiveram medições seriadas até o valor mais alto (ou seja, pico de troponina).

A injúria miocárdica relacionada à cirurgia não cardíaca (MINS) foi definida como qualquer elevação da troponina de alta sensibilidade acima do ponto de corte (percentil 99) por até três dias após o procedimento cirúrgico, conforme recomendado pela American Heart Association²⁹. Para análise, consideramos o maior valor de troponina nos três dias de pós-operatório. Durante o estudo, diferentes ensaios de troponina de alta sensibilidade foram usados. Portanto, optou-se por avaliar a proporção de elevação da troponina de acordo com seu ponto de corte, fornecido pelo fornecedor. O grau de elevação da troponina obtido pela razão entre o pico da troponina e o ponto de corte foi utilizado para criar três grupos, a saber: sem elevação da troponina, elevação até cinco vezes o ponto de corte e elevação acima de cinco vezes o ponto de corte. A prevalência de injúria miocárdica foi avaliada em três grupos de risco: risco cardiovascular, risco clínico (conforme RCRI) e risco intrínseco da cirurgia.

Os critérios para determinar se um paciente possui alto risco cardiovascular (HCR) foram os seguintes: história de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica), diabetes, doença renal crônica com depuração < 60ml/min, ou presença de pelo menos três fatores de risco (hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou idade > 65 anos).

A definição de alto risco clínico foi baseada em um escore RCRI ≥ 3 , que confere risco de morte, infarto ou parada cardiorrespiratória de aproximadamente 15% em 30 dias³⁴.

Por fim, foi utilizada a definição proposta pela diretriz da *European Society of Cardiology* para determinar se um paciente é de alto risco cirúrgico, o que inclui diversos procedimentos com risco de morte superior a 5%³⁴.

A taxa de mortalidade foi verificada por meio de consulta banco de dados de óbitos do estado do Rio de Janeiro, disponível no sítio do TJRJ (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>). O desfecho primário deste estudo foi a mortalidade por todas as causas. O tempo mínimo de acompanhamento no estudo foi de quatro anos. Avaliou-se a ocorrência de óbito em 30 dias, em um ano e após um ano.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (quando há distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (quando não há distribuição normal). As variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. As variáveis foram comparadas de acordo com o desfecho primário por meio de análise univariada com teste qui-quadrado (variáveis categóricas) e teste t de Student não pareado ou teste não paramétrico de Mann-Whitney (variáveis contínuas).

Determinou-se a prevalência de injúria miocárdica nos seguintes grupos de risco: pacientes de alto risco cardiovascular, alto risco clínico (RCRI ≥ 3) e

alto risco cirúrgico. Cada um desses grupos de risco foi avaliado em quatro subgrupos de acordo com a ocorrência ou não de injúria miocárdica (ou seja, alto risco com níveis elevados de troponina, alto risco com níveis normais de troponina, não alto risco com níveis elevados de troponina e não alto risco com níveis normais de troponina). Esses subgrupos foram avaliados por meio de regressão de Cox ajustada para gravidade (usando o escore SAPS3) e construção de curvas de sobrevida para desfecho primário. Cada um desses riscos foi avaliado usando estatística-c antes e depois da adição de troponina de maneira categorizada (sem elevação de troponina; elevação de troponina de 1-5x; elevação de troponina > 5x ponto de corte). A pontuação de cada um desses itens foi determinada pelo coeficiente de regressão inteiro (b) obtido na regressão de Cox para os seguintes desfechos: óbito em 30 dias e óbito em 1 ano. O resultado da estatística-c foi avaliado de acordo com a seguinte classificação: ruim (0,50 a <0,70), aceitável (0,70 a <0,80), excelente (0,80 a <0,90) e magnífico ($\geq 0,90$)³⁶. Finalmente, o valor incremental da adição de troponina ao modelo de risco foi avaliado usando o *net reclassification index* (NRI)³⁷ e *integrated discrimination improvement* (IDI) com base nas categorias de risco. Para análise estatística, foram utilizados os softwares SPSS versão 26, MedCalc e RStudio 2021.09.0. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

Este estudo foi registrado na Plataforma Brasil de acordo com o número de protocolo CAAE 63829916.9.0000.5249 e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Copa D'Or em 02 de fevereiro de 2017. Por ser um estudo de análise retrospectiva, não foi necessário o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Características da população

Foram identificados inicialmente 2.982 pacientes internados na UTI durante o período do estudo e, após a análise dos critérios de inclusão, 2.230 pacientes foram incluídos. Foram excluídos 495 pacientes por falta de dosagem de troponina, 35 por internações não cirúrgicas, 141 por procedimentos cardiovasculares e 80 por internação inferior a 24 horas. Entre os pacientes excluídos que não apresentavam dosagem de troponina (maior percentual de exclusão neste estudo), 80% permaneceram apenas um dia na UTI. Houve apenas sete óbitos nesse grupo, o que demonstra que esses pacientes tinham um perfil menos grave.

A prevalência de MINS foi de 9,4%, enquanto a mediana do tempo de seguimento foi de 6,7 (IQR 5,0-8,3) anos, com mediana de permanência na UTI de um dia, e mediana de internação de quatro dias. Um resumo dos resultados pode ser encontrado na figura central. As características gerais da população, bem como dos pacientes com e sem MINS, são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Características gerais da população e pacientes com MINS.

Características	Todos N=2230	MINS N=209	Sem MINS N=2021	P
Idade média (anos)	63,8±16,3	73,2±13,4	60,7±15,8	<0,001
Sexo masculino	44,4%	45,9%	44,3%	0,350
IMC (Kg/m²)	29,7±20,0	27,9±23,2	30,2±18,8	0,04
Cirurgia de urgência	19,2%	33,0%	17,8%	<0,001
Insuficiência cardíaca prévia	1,8%	1,4%	1,8%	0,484
Doença renal crônica	4,1%	6,7%	3,9%	0,045
Hipertensão Arterial	62,8%	75,1%	61,5%	<0,001
Diabetes	25,7%	25,4%	25,8%	0,485
Infarto do miocárdio prévio	7,6%	17,2%	6,6%	<0,001
Doença arterial periférica	2,4%	5,7%	2,0%	0,003
Fibrilação Atrial	2,5%	5,3%	2,2%	0,013
Acidente vascular encefálico prévio	3,6%	3,3%	3,7%	0,504
Demência	4,0%	5,3%	3,9%	0,219
Grau de independência				<0,001

Independente	88,8%	76,1%	90,1%	
Necessidade de assistência	9,3%	19,1%	8,3%	
Restrito ao leito	1,9%	4,8%	1,6%	
Alto risco cardiovascular	26,1%	40,1%	24,8%	<0,001
Alto risco clínico (RCRI ≥ 3)	0,9%	3,0%	0,7%	0,009
Alto risco cirúrgico (>5%)	14,6%	21,3%	13,9%	0,004
Mortalidade tardia	24,9%	53,%	22,%	<0,001

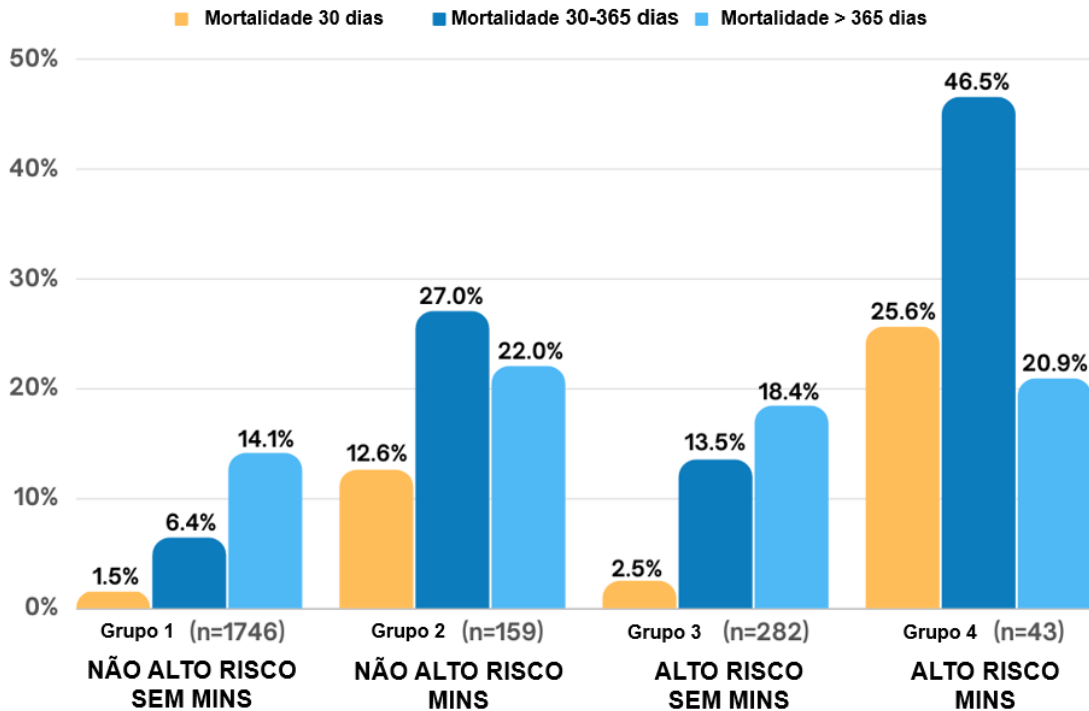
Os principais fatores de risco cardiovascular identificados nessa população foram hipertensão arterial (62,8%) e diabetes (25,7%). Os demais fatores de risco foram menos prevalentes. Considerando todos os procedimentos realizados, os mais comuns foram: cirurgias gerais (35%), ortopédicas (36%), urológicas (8,1%), vasculares (5,2%) e neurológicas (5,4%). Cerca de 15% das cirurgias foram consideradas de alto risco. Uma baixa proporção de pacientes de alto risco foi identificada pelo escore RCRI (0,9%). Em contraste, mais de um quarto dessa população preencheu os critérios de alto risco cardiovascular.

MINS e mortalidade

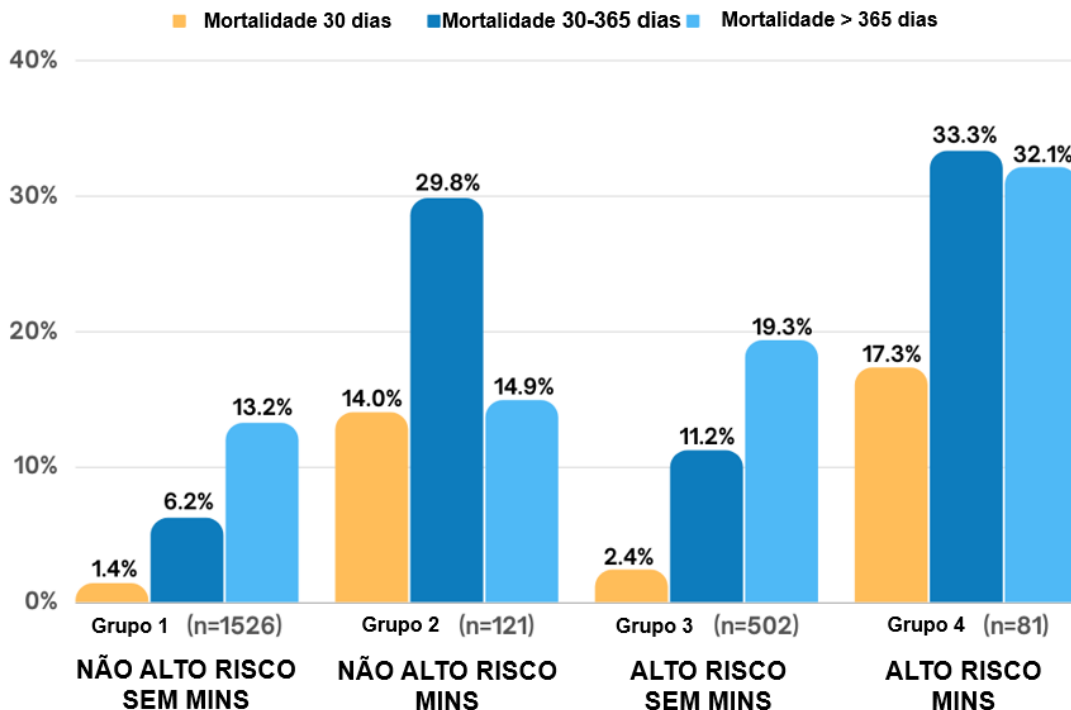
Os pacientes que apresentaram injúria miocárdica (Grupos 2 e 4) apresentaram maior mortalidade independente da classificação de risco utilizada, principalmente no primeiro ano de pós-operatório.

A Figura 6 mostra a ocorrência de morte por todas as causas de acordo com o risco estimado e a ocorrência de injúria miocárdica e a Figura 7 mostra as taxas de mortalidade de acordo com o escore RCRI.

Risco Cirúrgico



Risco Cardiovascular



RCRI

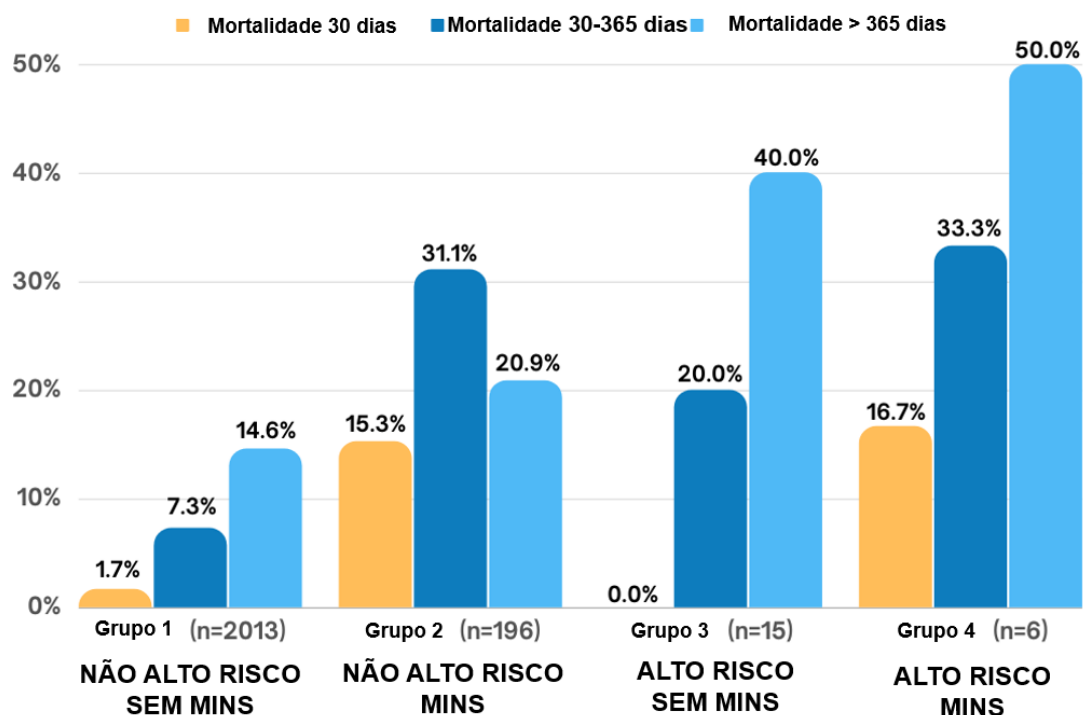


Figura 6. Ocorrência de mortalidade por todas as causas segundo escore de risco e ocorrência de injúria miocárdica. Grupo 1: pacientes sem risco sem injúria miocárdica; Grupo 2: pacientes sem risco com injúria miocárdica; Grupo 3: pacientes de alto risco sem injúria miocárdica; Grupo 4: pacientes de alto risco com injúria miocárdica. $P < 0,05$ em todas as análises.

Mortalidade baseada no RCRI

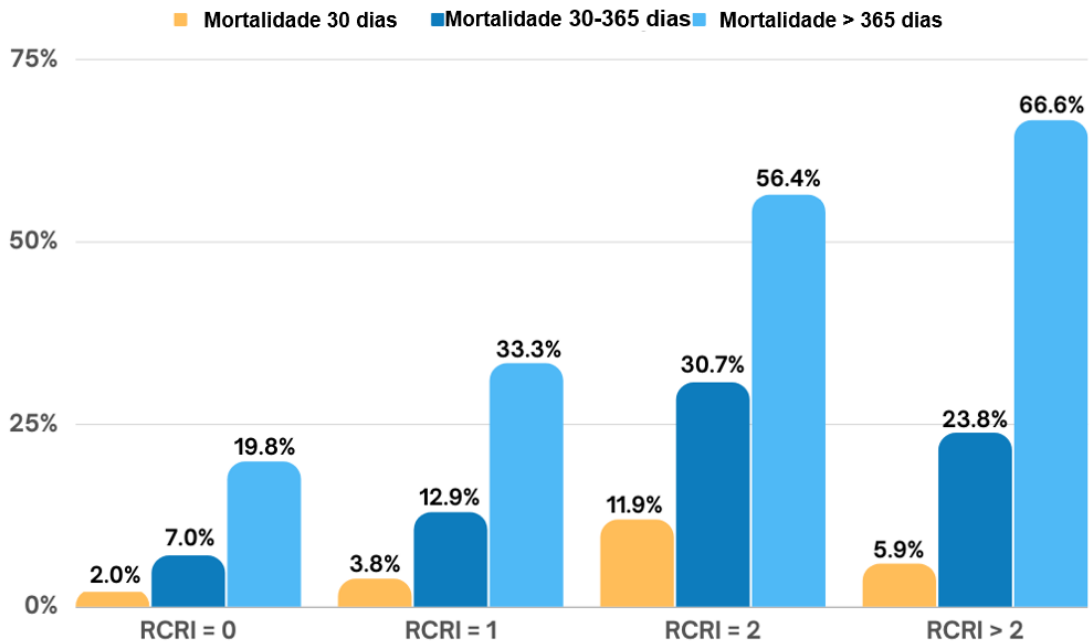
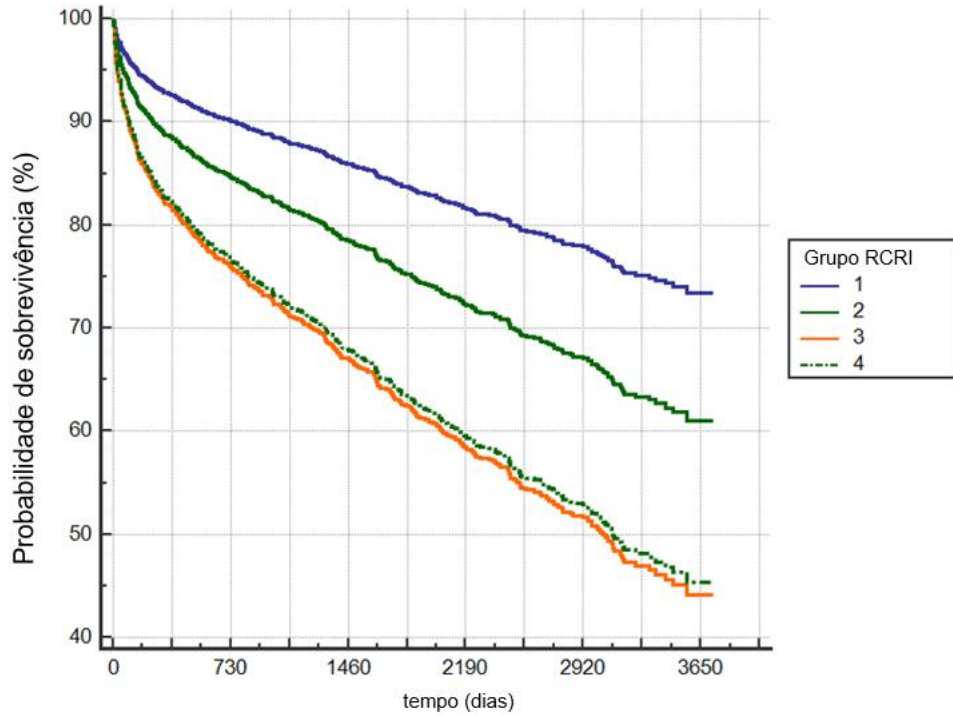
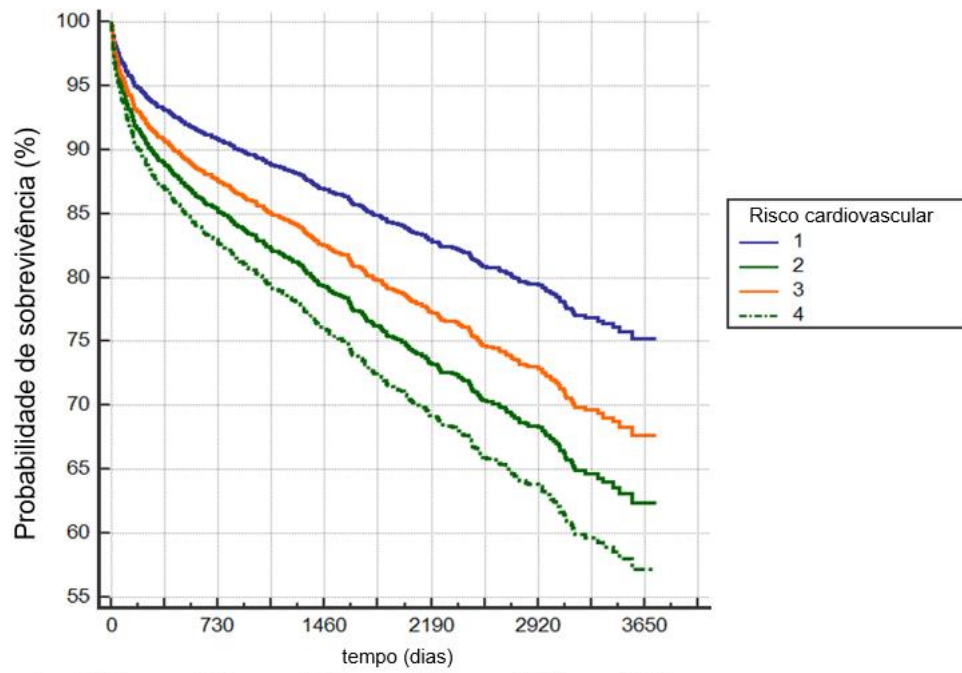


Figura 7. Mortalidade de acordo com o escore RCRI. $P < 0,001$ para todas as comparações.

A Figura 8 mostra as curvas de sobrevida dos grupos de acordo com o risco utilizado.



	0	730	1460	2190	2920	3650
Número sob risco	2013	1816	1721	1639	1591	1573
1	196	124	116	104	100	94
2	15	10	8	6	6	6
3	6	3	3	2	2	1
4						



	0	730	1460	2190	2920	3650
Número sob risco	1526	1398	1329	1273	1245	1230
1	121	81	76	72	71	67
2	502	428	400	372	352	349
3	81	46	43	34	31	28
4						

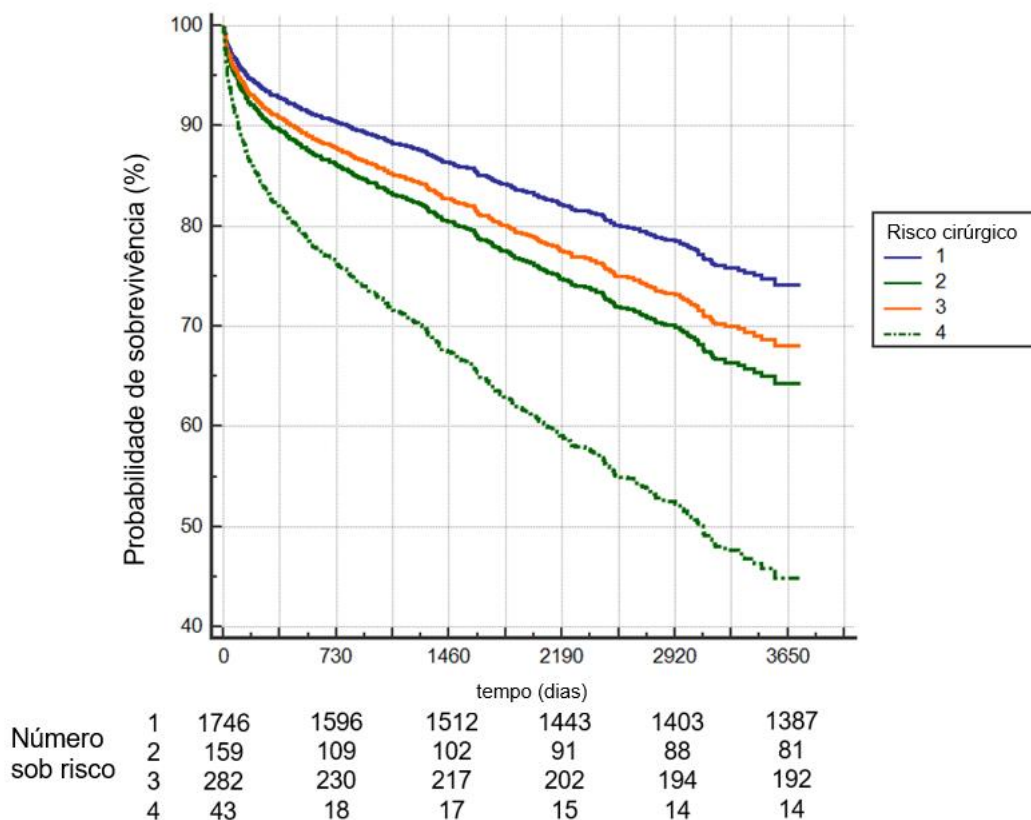


Figura 8. Curvas de sobrevida dos subgrupos estudados segundo risco. Grupo 1: pacientes sem risco sem injúria miocárdica; Grupo 2: pacientes sem risco com injúria miocárdica; Grupo 3: pacientes de alto risco sem injúria miocárdica; Grupo 4: pacientes de alto risco com injúria miocárdica.

Em todas as curvas de sobrevida, exceto a determinada pelo RCRI, observa-se maiores taxas de mortalidade nos grupos com injúria miocárdica. Quando usamos o escore RCRI para definir o risco, os pacientes de alto risco apresentaram taxas de mortalidade mais altas.

Na Tabela 7, apresentamos a regressão de Cox ajustada para o escore SAPS3 e suas respectivas razões de risco para a morte em longo prazo de acordo com a análise de risco utilizada.

Tabela 7. Regressão de Cox ajustada para gravidade usando o escore SAPS3 para desfecho de óbito em longo prazo.

	Risco cirúrgico		Risco clínico (RCRI)		Risco Cardiovascular	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Grupo 1	<i>referência</i>		<i>referência</i>		<i>referência</i>	
Grupo 2	1,48	1,12-1,94	1,60	1,26-2,03	1,65	1,22-2,24
Grupo 3	1,29	1,02-1,63	2,64	1,36-5,13	1,37	1,23-1,67
Grupo 4	2,68	1,81-3,95	2,55	1,05-6,20	1,96	1,42-2,71
SAPS3	1,06	1,05-1,07	1,06	1,05-1,07	1,06	1,05-1,07

Conforme observado nas curvas de sobrevida, a injúria miocárdica determinou maior mortalidade independente do risco, exceto na população estratificada pelo RCRI.

Troponina e estratificação de risco

Como a troponina teve maior impacto na mortalidade até um ano após o procedimento cirúrgico, analisou-se o poder incremental diante dos escores de risco existentes nos desfechos em 30 dias e em um ano. A regressão de Cox foi utilizada para determinar os coeficientes de adição de troponina (Tabela 8).

Tabela 8. Regressão de Cox para determinar os coeficientes de regressão (b) para ambos os resultados. Foi selecionado o valor inteiro mais próximo da média dos coeficientes obtidos.

	Mortalidade em 30 dias			Mortalidade em 1 ano			Coeficiente de regressão
	Risco cirurgia	Risco clínico (RCRI)	Risco cardiovascular	Risco cirurgia	Risco clínico (RCRI)	Risco cardiovascular	
	b	b	b	b	b	b	b
Escore de risco	0,51	0,37	0,45	0,71	0,49	0,52	1
Sem injúria	0	0	0	0	0	0	0
Elevação de troponina 1-5x	1,63	1,54	1,55	1,13	1,01	1,05	1
Elevação de troponina >5x	2,91	2,83	2,96	2,17	2,07	2,23	2

Essa regressão determinou que um aumento de 1 a 5 vezes nos níveis de troponina adicionaria um ponto e um aumento maior que 5 vezes o ponto de corte da troponina adicionaria dois pontos ao escore utilizado, a saber: alto risco cirúrgico = 1 ponto, alto risco cardiovascular = 1 ponto e pontuação RCRI (0-6 pontos). Os escores foram avaliados antes e após a incorporação da troponina por meio da curva ROC e análise estatística-c. Os resultados são mostrados na Figura 9 e na Tabela 9.

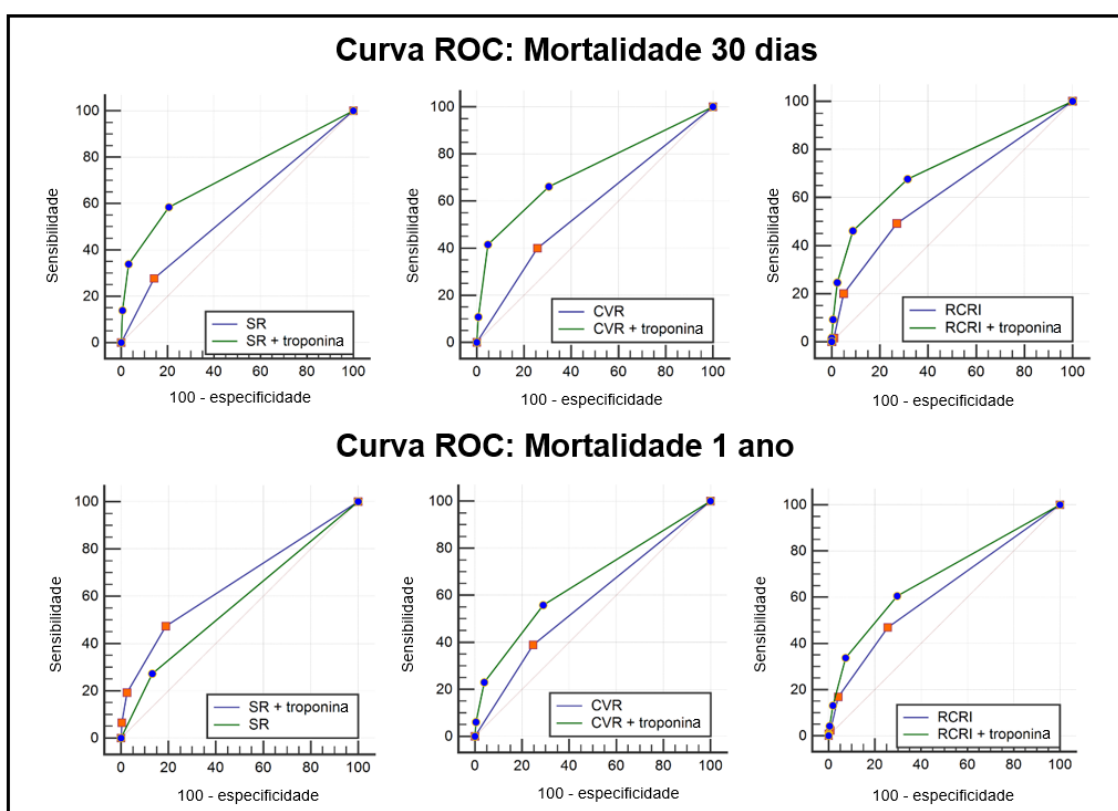


Figura 9. Curva ROC para cada um dos riscos antes e após adição de troponina para os desfechos óbito em 30 dias e em um ano. SR: risco cirúrgico; CVR: risco cardiovascular; RCRI: índice de risco cardíaco revisado.

Tabela 9. Estatística-c antes e depois da adição de troponina para desfechos em 30 dias e em um ano.

SR x SR + troponina	RCRI x RCRI + troponina	CVR x CVR + troponina
---------------------	-------------------------	-----------------------

Morte em 30 dias	0,568 x 0,716*	0,625 x 0,729*	0,571 x 0,727*
Morte em 1 ano	0,570 x 0,655*	0,618 x 0,684*	0,571 x 0,657*

Nota: SR: risco cirúrgico; RCRI: índice de risco cardíaco revisado; CVR: risco cardiovascular. *P < 0,001

Em todos os grupos de risco e desfechos, a adição de troponina aumentou significativamente a acurácia do escore de risco. Para o resultado em 30 dias e em um ano, todos os escores de risco tiveram baixa precisão. O escore com maior acurácia foi o RCRI, tanto para mortalidade em 30 dias quanto para mortalidade em um ano. Por outro lado, após a adição da troponina, todos os escores de risco mostraram acurácia semelhante, mas ainda aceitável ou mesmo ruim, principalmente na avaliação da mortalidade em um ano. Na análise do valor incremental (Tabela 10 e Figura 10), observamos que houve valor incremental em todos os modelos de risco estudados, principalmente na mortalidade em 30 dias.

Tabela 10. Adição de troponina aos escores de risco usando o *net reclassification index* (NRI).

	SR x			RCRI x			CVR x		
	SR + troponina			RCRI + troponina			CVR + troponina		
	NRle	NRIne	NRI	NRle	NRIne	NRI	NRle	NRIne	NRI
Morte em 30 dias	0,48	0,08	0,40	0,48	0,08	0,40	0,48	0,08	0,40
Morte em 1 ano	0,30	0,07	0,23	0,30	0,07	0,23	0,30	0,07	0,23

Nota: NRle: NRI dos eventos; NRIne: NRI dos não-eventos.

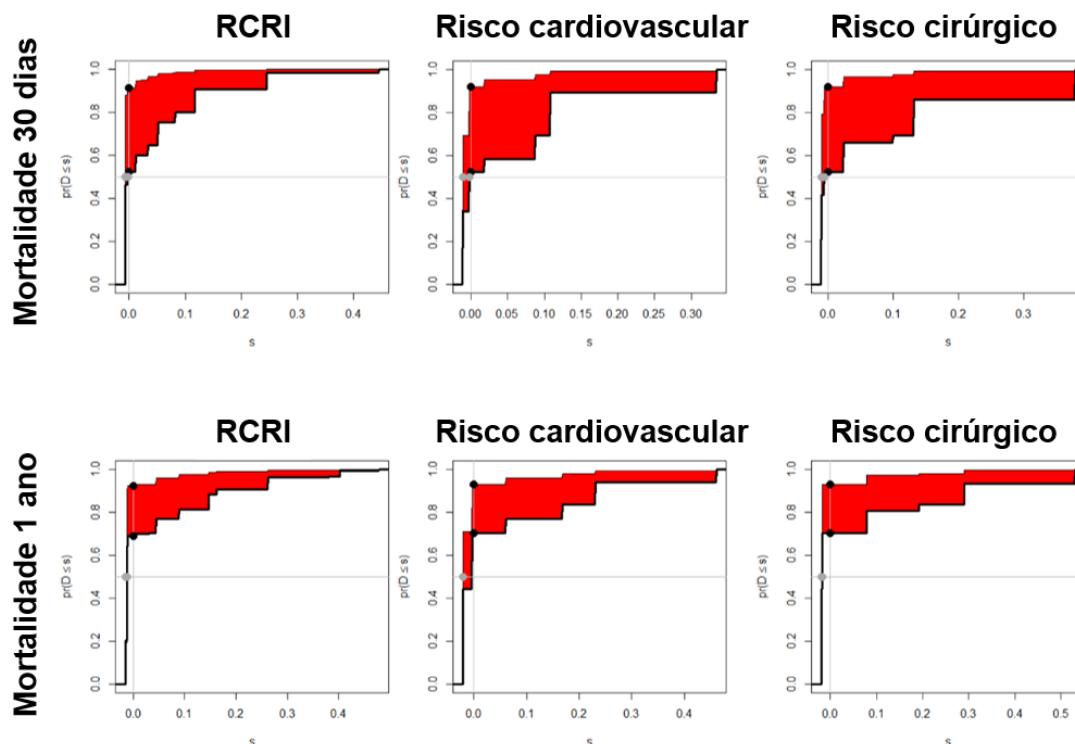


Figura 10. Representação gráfica do *integrated discrimination improvement* (IDI) para cada pontuação em dois desfechos diferentes (mortalidade em 30 dias e mortalidade em 1 ano). $P < 0,001$ em todas as curvas. Valores numéricos estão disponíveis na Tabela 11

Tabela 11. Valor incremental da análise de troponina usando o *Integrated discrimination improvement* (IDI).

	SR x		RCRI x		CVR x	
	SR + troponina		RCRI + troponina		CVR + troponina	
	IDI	IC 95%	IDI	IC 95%	IDI	IC 95%
Morte em 30 dias	0,049	0,022-0,087	0,065	0,029-0,139	0,078	0,036-0,144
Morte em 1 ano	0,046	0,029-0,068	0,062	0,033-0,097	0,070	0,038-0,110

Nota: SR: risco cirúrgico; RCRI: índice de risco cardíaco revisado; CVR: risco cardiovascular. * $P < 0,001$ em todas as análises.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos maior prevalência de injúria miocárdica em pacientes de maior risco, incluindo risco cardiovascular, cirúrgico e clínico. No entanto, a ocorrência de MINS na população sem alto risco não é desprezível e confere alta mortalidade nessa população. No seguimento a longo prazo, os pacientes sem alto risco com injúria miocárdica tiveram pior prognóstico do que os de alto risco sem injúria miocárdica. A avaliação de risco tradicional mostrou baixa precisão na previsão de morte em 30 dias e em um ano. Por outro lado, a adição da troponina de alta sensibilidade à investigação de MINS permitiu aumentar a acurácia na predição desses eventos, principalmente na população sem alto risco.

Sabe-se que a ocorrência de MINS aumenta o risco de morte a curto e longo prazo⁴, mas o papel da avaliação de risco nesse aumento tem sido pouco estudado. Analisando os fatores de risco individualmente, sabemos que hipertensão, diabetes e tabagismo aumentam o risco de MINS³⁸. No entanto, não temos estudos avaliando a ocorrência de MINS em pacientes de alto risco cardiovascular. Na avaliação inicial do risco pré-operatório relacionado ao paciente, as diretrizes recomendam a avaliação de fatores de risco e presença de doença cardiovascular estabelecida³⁴. Para paciente com idade ≥ 65 anos com fatores de risco ou doença cardiovascular estabelecida, recomenda-se a realização de eletrocardiograma e dosagem de biomarcadores (troponina e peptídeo natriurético cerebral). No entanto, esses dados não são usados em escores de risco, apesar de aumentarem gradativamente o risco de morte.

Nesse estudo, a prevalência de alto risco cardiovascular foi considerável (26,1%), assim como a prevalência de hipertensão (62,8%) e diabetes (25,7%). Pacientes de alto risco cardiovascular apresentaram maior prevalência de MINS (40,1 x 24,8%). Em contraste, os pacientes de alto risco cardiovascular sem MINS tiveram mortalidade em 30 dias semelhante à dos pacientes sem alto risco cardiovascular (2,4 x 1,4%). Portanto, observa-se que quase um quarto da população sem alto risco cardiovascular apresentava MINS, o que determinou maior mortalidade em 30 dias (14%) e em um ano (29,8%) e demonstrou a necessidade de triagem de MINS mesmo em pacientes sem alto risco

cardiovascular. Mesmo com ajuste para gravidade, esses pacientes tiveram pior prognóstico em seguimento de quase sete anos.

Quando se avaliou os pacientes submetidos à cirurgia de alto risco, resultados semelhantes foram encontrados. Embora alguns escores de risco incluam o risco intrínseco da cirurgia³⁴, poucos dados estão disponíveis sobre a ocorrência de MINS e seu impacto prognóstico. Nessa população, a prevalência de cirurgia de alto risco foi de 14,6%, e os pacientes tiveram maior ocorrência de MINS (21,3% vs. 13,9%). Quando esses pacientes não tiveram MINS, sua taxa de mortalidade em 30 dias foi semelhante à de pacientes submetidos a cirurgias de menor risco (2,5% x 1,5%). No entanto, a ocorrência de MINS aumentou o risco de morte independentemente da cirurgia realizada, com taxa de mortalidade em 30 dias de 12,6% em pacientes submetidos à cirurgia de menor risco. Esse achado foi consistente durante todo o acompanhamento deste estudo. Assim, a avaliação de risco realizada exclusivamente pela análise do risco intrínseco da cirurgia possui limitações e não deve ser utilizada isoladamente.

Por fim, analisou-se os pacientes de alto risco clínico por meio do RCRI, um dos escores de risco pré-operatório mais utilizados na prática clínica. Neste estudo, apenas 0,9% dos pacientes foram considerados de alto risco (RCRI \geq 3). Mesmo assim, esses pacientes apresentaram maior prevalência de MINS (3,0 x 0,7%). Na análise de mortalidade em 30 dias, não foi observado nenhum óbito entre os pacientes com alto escore RCRI e sem MINS. No entanto, a ocorrência de MINS esteve associada a 16,67% dos óbitos nesse grupo. Na análise da mortalidade em longo prazo, observa-se que os grupos com alto RCRI (com e sem MINS) tiveram pior prognóstico no seguimento. Esse achado pode ser justificado pelo pequeno tamanho amostral desse grupo (64 pacientes), onde a ocorrência de um evento é exacerbada em relação ao outro grupo.

O RCRI, apesar de amplamente utilizado, não é uma ferramenta com boa acurácia na detecção de eventos cardiovasculares, principalmente morte por todas as causas^{27,39}. A acurácia detectada em nosso estudo (estatística-c = 0,625 para óbito em 30 dias) está de acordo com a encontrada na literatura³⁴. No entanto, a adição de troponina de alta sensibilidade obtida no pós-operatório

foi capaz de aumentar sua capacidade preditiva. Vasireddi et al. demonstraram que pacientes classificados como baixo risco pelo escore do RCRI apresentaram maior mortalidade quando apresentavam injúria miocárdica⁴⁰, achado corroborado por este estudo. Pacientes de baixo risco muitas vezes são negligenciados quanto às medidas de proteção no preparo pré-operatório e, portanto, poderiam estar mais expostos ao risco de injúria miocárdica. Esse achado foi consistente com outras avaliações de risco, como o risco intrínseco da cirurgia e o risco cardiovascular. De qualquer forma, apesar do aumento da capacidade preditiva com a adição da troponina de alta sensibilidade à estratificação de risco, a acurácia é considerada apenas aceitável (estatística-c entre 0,7 e 0,8)⁴¹, exigindo assim novos escores para agregar a troponina de alta sensibilidade a avaliação de risco.

Na análise realizada por meio do *net reclassification index* (NRI), observamos maior reclassificação de risco nos pacientes que tiveram injúria miocárdica, principalmente no que se refere à mortalidade em 30 dias. Esse achado corrobora o poder incremental da troponina de alta sensibilidade na reclassificação de risco de pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Esses dados foram apoiados pelos resultados do *Integrated Discrimination Improvement* (IDI). O IDI é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar a capacidade de um marcador prever resultados binários. Tem sido sugerido que o IDI é mais sensível do que outras métricas na identificação de marcadores preditivos úteis⁴². Nesse estudo, a troponina de alta sensibilidade emergiu como um robusto preditor de mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca. Isso foi demonstrado usando três métodos estatísticos distintos.

Desde a adição da troponina de alta sensibilidade à prática clínica, pequenos graus de injúria miocárdica têm sido detectados. Em seguimento, o estudo VISION demonstrou que elevações da troponina de alta sensibilidade acima de 5 ng/L durante o período pós-operatório aumentaram a mortalidade em 30 dias de pacientes não cardíacos²⁶. Nesse estudo, demonstrou-se que pacientes de baixo risco também são vulneráveis a injúria miocárdica. Por outro lado, a população estudada apresentava maior risco potencial de gravidade tendo em vista sua internação em UTI por mais de uma noite. Assim, essa população merece triagem de rotina com dosagem de troponina de alta

sensibilidade no pós-operatório, independentemente do risco, achado também corroborado por esse estudo.

O presente estudo tem algumas limitações. Apesar de ser um estudo de análise retrospectiva, os dados foram coletados prospectivamente do banco de dados local. Diferentes kits de troponina foram usados durante este estudo, dificultando a padronização dos dados como uma variável contínua. De qualquer forma, a recomendação da American Heart Association é, independentemente do kit utilizado, utilizar o percentil 99 para caracterizar os pacientes com MINS. Além dessas limitações, este é um estudo unicêntrico. Além disso, quando analisamos desfechos de longo prazo, outros fatores podem influenciar diretamente o risco de morte que não pode ser controlado em um estudo retrospectivo, adicionando um alto risco de viés. Finalmente, a seleção de pacientes internados em UTI demonstra uma população potencialmente de maior risco e, portanto, esses resultados não podem ser extrapolados para outras populações.

Apesar de suas limitações, esse estudo está entre os poucos que avaliaram o prognóstico de pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas em um amplo espectro de risco. Empregou-se três diferentes classificações de risco e foi demonstrado que mesmo pacientes considerados de baixo risco podem estar expostos a maior mortalidade. Os achados destacam a necessidade de uso mais difundido de aferições de troponina de alta sensibilidade na identificação de pacientes com maior risco. Os escores atuais e as avaliações de risco falham em identificar esses pacientes, enquanto a adição de troponina de alta sensibilidade aos métodos de estratificação padrão demonstrou melhorar a capacidade preditiva de mortalidade em 30 dias e em um ano.

CONCLUSÕES

Pacientes com alto risco baseado em risco cardiovascular, risco intrínseco da cirurgia ou escore RCRI tiveram maior prevalência de injúria miocárdica quando submetidos a cirurgia não cardíaca. Em contraste, a estratificação de risco usual mostrou baixa precisão em predizer todas as causas de morte em

curto e longo prazo. A adição de troponina de alta sensibilidade à avaliação de risco aumentou a capacidade preditiva, mas ainda é insuficiente para uma melhor predição de eventos. Novas escores usando biomarcadores devem ser desenvolvidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A troponina de alta sensibilidade foi incorporada em nossa prática clínica há mais de uma década, criando múltiplos cenários onde passamos a identificar injúria miocárdica com mais frequência. Em todas essas situações, aprendemos que a documentação da injúria miocárdica é capaz de piorar o prognóstico. Com isso, esta ferramenta se tornou pilar importante no manejo de diversas condições.

No paciente submetido ao estresse cirúrgico, a fisiopatologia da injúria miocárdica é diversa e pode envolver mecanismos relacionados ao processo de resposta metabólica do trauma como diretamente ligado ao endotélio vascular. Por isso, pacientes submetidos a cirurgias com maior porte e doentes com risco cardiovascular mais elevado são elegíveis para o rastreamento tradicional da ocorrência de MINS.

Mesmo sabendo que vários mecanismos estão envolvidos, a ocorrência de MINS aumenta o risco de morte por todas as causas, sobretudo na fase mais aguda. No entanto, através de mecanismos fisiopatológicos ainda desconhecidos, a ocorrência de MINS aumenta mortalidade também no longo prazo. Vale destacar que a magnitude da elevação de troponina também influenciou o prognóstico desses doentes.

Apesar do seu conhecido impacto prognóstico, a dosagem de troponina não faz parte da avaliação de risco perioperatório. Comparando à síndrome coronariana aguda, todos os escores prognósticos incorporam a troponina, diferentemente dos escores usados na medicina perioperatória. Sabidamente, os doentes de maior risco apresentam maior prevalência de MINS e, com isso, são submetidos à maior cuidado quando submetido a procedimento cirúrgico. No entanto, observamos que um quarto da população de menor risco apresentou MINS conferindo maior mortalidade. Em contrapartida, o doente de maior risco que não apresentou MINS teve prognóstico semelhante ao doente de menor risco. Demonstramos que a incorporação de troponina de alta sensibilidade à avaliação de risco tradicional teve poder incremental, mas ainda assim insuficiente para avaliação de risco.

Entendendo melhor o comportamento da troponina de alta sensibilidade em doentes submetidos a cirurgias não-cardíacas, podemos gerar novos estudos propondo estratégias visando redução da ocorrência de MINS, tentando melhorar o prognóstico desta entidade tão frequente e desafiadora em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart Journal*. 2019;40: 237–269.
2. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins, *Am J Med*. 2016;129:446e,5–446e,21.
3. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS et al. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med* 2016;129:506–514.
4. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Association between postoperative troponin levels and 30- day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–2304.
5. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J and POISE (PeriOperativeIschemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:523–528.
6. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C et al. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction, *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 80:768–776.
7. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2936–2944.
8. Hanson I, Kahn J, Dixon S et al. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 82:622–628.
9. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012; 222:191–195.

10. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: Incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137:1221–1232.
11. Atar D, Rosseland LA, Jammer I et al. Implementing screening for myocardial injury in non-cardiac surgery: perspectives of an ad-hoc interdisciplinary expert group, *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2023; 57:1, 31-39.
12. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B et al. 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(3Supl.1):1-104
13. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139–144.
14. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373:2258–2269.
15. Ministério da Saúde, Datasus: procedimentos cirúrgicos do SUS - 2022, [acesso em 07/08/2023], Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi,exe?sih/cnv/qgbr,def>
16. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET et al. Perioperative organ injury. *Anesthesiology* 2013;119:1474-89.
17. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120:564-78.
18. Kazaure HS, Roman SA, Rosenthal RA et al. Cardiac arrest among surgical patients: an analysis of incidence, patient characteristics, and outcomes in ACS-NSQIP. *JAMA Surg* 2013;148:14-21.
19. Mackey WC, Fleisher LA, Haider S et al. Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J Vasc Surg.* 2006;43: 533-8.

20. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev* 2019; 6:267-273
21. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A et al. Percutaneous intervention for myocardial infarction after noncardiac surgery: Patient characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:329-338.
22. Reed GW, Horr S, Young L et al. Associations between cardiac troponin, mechanism of myocardial injury, and long-term mortality after noncardiac vascular surgery., *J Am Heart Assoc.*, 2017;6: e005672
23. Grobбен RB, van Waes JAR, Leiner T et al. Unexpected cardiac computed tomography findings in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg*, 2018;126:1462-1468.
24. van Waes JA, Grobбен RB, Nathoe HM et al. One-year mortality causes of death, and cardiac interventions in patients with postoperative myocardial injury. *Anesth Analg*. 2016;123:29-37.
25. Coetzee E, Biccарd BM. Myocardial injury after non-cardiac surgery: Time to shed the ignorance. *S Afr Med J*. 2018;108(6):464-467.
26. Devereaux PJ, Biccарd BM, Sigamani A et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;317(16):1642-1651.
27. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
28. Nagele P, Brown F, Gage BF and the VINO Study team. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Prediction and Diagnosis of Myocardial Infarction and Long-Term Mortality after Non-Cardiac Surgery. *Am Heart J*. 2013;166(2):325–332.
29. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2021;144: e287–e305.

30. Gueckel J, Puelacher C, Glarner N and BASEL-PMI Investigators and contributors. Patient- and procedure-related factors in the pathophysiology of perioperative myocardial infarction/injury. *Int J Cardiol.* 2022;15;353:15-21.
31. Hothorn T, Zeileis A (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909. URL <http://jmlr.org/papers/v16/hothorn15a.html>.
32. Linden A, Yarnold PR. Modeling time-to-event (survival) data using classification tree analysis. *J Eval Clin Pract* 2017 Dec;23(6):1299-1308.
33. Kim M, Son M, Lee DH et al. Troponin-I Level After Major Noncardiac Surgery and Its Association With Long-Term Mortality. *Int Heart J.* 2016;57(3):278-284.
34. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924.
35. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1913–24
36. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. Third Edit ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013.
37. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, D’Agostino RB Jr et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008; 27:157-72.
38. Wilcox T, Smilowitz NR, Xia Y et al. Cardiovascular Risk Factors and Perioperative Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2021 Feb;37(2):224-231.
39. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med.* 2010;152(1):26-35.
40. Vasireddi SK, Pivato E, Soltero-Mariscal E et al. Postoperative Myocardial Injury in Patients Classified as Low Risk Preoperatively Is

Associated With a Particularly Increased Risk of Long-Term Mortality After Noncardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e019379

41. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med.* 1978;8(4):283-98.

42. Kerr KF, McClelland RL, Brown ER et al. Evaluating the incremental value of new biomarkers with integrated discrimination improvement. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):364-74.

ANEXO 1. Folha de Coleta de Dados

Nome do Paciente: _____

Nome da Mãe: _____

Registro: _____ Telefone: _____

Admissão na UPO: __/__/__ Hora: __:__ Data de Nascimento: __/__/__

Gênero: () M () F Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Tipo de Cirurgia: () Geral () Ortopédica () Vascular () Neuro () GO

() Tórax () Cabeça e Pescoço () Genitourinário

() Cirurgia eletiva () Cirurgia de urgência

Alta da UPO: __/__/__ Tempo de permanência na UPO: ____ dias

Destino hospitalar: () Alta () Óbito Data saída hospital: __/__/__

Tempo de permanência hospitalar: ____ dias

Comorbidades:

() Insuficiência Cardíaca

() Insuficiência renal

() DPOC

() SIDA

() Diabetes

() Hipertensão arterial

() IAM prévio

() Arritmia prévia

() Doença arterial periférica

() AVC prévio

() Demência

() Obesidade

Dados da admissão:

PA: ____ x ____ FC: _____ FR: _____ Temp: _____ Glasgow: _____

Laboratório:

Leuco: _____ Pqt: _____ Cr: _____ Hb: _____

Tropo adm: _____ Tropo pico: _____ número de dosagens: _____

Cr no dia da tropo pico: _____

Dispositivos / Suporte utilizados:

() ventilação mecânica

() aminas vasoativas

() diálise

() cateter venoso profundo

() marcapasso transvenoso

() cateter Swan-Ganz

() cateter PAM

() hemotransusão

Escore SAPS3: _____

Complicações: () Sepse () Sangramento () Arritmias () PCR

Desfechos longo prazo: () Óbito – Data: __/__/__ () Sobrevivente

ANEXO 2. Comprovante de artigo aceito



AJC Editorial Office <em@editorialmanager.com>
para mim ▾

seg., 10 de jul., 23:38 (há 4 dias) ☆ ↶ ⋮

Ms. Ref. No.: AJC-D-23-00267R1
Title: Late Mortality After Myocardial Injury in Critical Care Non-Cardiac Surgery Patients Using Machine Learning Analysis
The American Journal of Cardiology

Dear Dr Bruno Ferraz de Oliveira Gomes,

Thanks for the changes. Your manuscript has now been accepted for publication. We appreciate and value your contribution to The American Journal of Cardiology. We regularly invite authors of recently published manuscripts to participate in the peer review process. If you were not already part of the journal's reviewer pool, you have now been added to it. We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again for future submissions.

Your article will be booked into the Production Tracking System shortly before being sent to the typesetters who will create the proofs of your article. These proofs will then be sent to you for your approval via e-mail and you should receive them within the next 6 weeks. When you receive the proofs, please return any corrections within 48 hours.

Sincerely,

Subhash Banerjee, MD
Editor in Chief

ANEXO 3. Parecer do CEP

HOSPITAL COPA DOR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e desfechos da injúria miocárdica relacionada à cirurgia não-cardíaca

Pesquisador: Bruno Ferraz de Oliveira Gomes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63829916.9.0000.5249

Instituição Proponente: HOSPITAL ESPERANCA SA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.905.728

Apresentação do Projeto:

Com o advento de novos métodos de detecção de injúria miocárdica através da troponina ultrasensível, foi possível identificar injúria miocárdica em uma diversidade de situações. No contexto do stress cirúrgico, alguns doentes apresentam algum grau de dano miocárdico que influencia no prognóstico. Dados do estudo VISION mostraram um incremento significativo em mortalidade em 30 dias nesses doentes. O presente projeto visa identificar a prevalência de injúria miocárdica em nosso meio, assim como os fatores associados à sua presença e sua relação com mortalidade intra-hospitalar e mortalidade por todas as causas após seguimento de um ano. Trata-se de um estudo retrospectivo com levantamento de todos procedimentos cirúrgicos realizados que motivaram intimação em unidade de pós-operatório. Será avaliado o maior valor de troponina dentro dos três primeiros dias de pós-operatório. O desfecho primário será morte intra-hospitalar e mortalidade por todas as causas.

Importância do projeto:

A prevalência de injúria miocárdica relacionada à procedimento cirúrgico é em torno de 10% em estudos previamente realizados. Foi evidenciado um risco de morte quase 2,5 vezes maior nesses doentes. A maioria dos dados na literatura não contempla a população brasileira de maneira

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875
Bairro: Copacabana CEP: 22.031-010
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2545-3792 Fax: (21)2548-8610 E-mail: oepcopador@copador.com.br

Continuação do Parecer: 1.905.726

significativa. Além disso, são poucos estudos que avaliaram a mortalidade à longo prazo. Este projeto torna-se relevante por proporcionar dados nacionais e maior seguimento pós-operatório desses doentes, num grupo de indivíduos mais graves (que necessitaram de unidade fechada após a cirurgia)

Proposta:

Introdução: A injúria miocárdica após cirurgias não-cardíacas é prevalente e aumenta o risco de morte em 30 dias. A prevalência e características desses doentes em nosso meio não é muito bem conhecida assim como a mortalidade hospitalar e a longo prazo.**Metodologia:** Estudo retrospectivo com inclusão de todos pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca (aproximadamente 2500 doentes) e que internaram na unidade pós-operatória no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015 através de consulta de banco de dados da unidade pós-operatória. Serão avaliados fatores de risco clássicos (hipertensão, diabetes, doença coronariana prévia, tabagismo, dislipidemia), dados laboratoriais, incluindo a troponina ultrasensível. Será considerado a presença de injúria miocárdica qualquer elevação da troponina até três dias após procedimento cirúrgico. O ponto de corte será o mesmo proposto pelo fabricante. Para a análise, consideraremos o maior valor de troponina nos três dias de pós-operatório. Será avaliada a mortalidade hospitalar e a mortalidade geral em 1 ano através de consulta ao banco de óbitos do município do Rio de Janeiro. Análise estatística será realizada através do teste t de student para comparação de médias, qui-quadrado para variáveis categóricas e análise multivariada de Cox para análise de sobrevida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos: Avaliar a prevalência de injúria miocárdica após cirurgias não-cardíacas. Identificar fatores associados à presença de injúria miocárdica. Avaliar a mortalidade hospitalar e geral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como se trata de um projeto retrospectivo não existe nenhum risco de dano ao paciente e também por se tratar de uma análise de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto interessante que pode identificar através de um simples marcador (troponina) o paciente de risco de mortalidade maior.

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875
Bairro: Copacabana CEP: 22.031-010
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2545-3792 Fax: (21)2548-8610 E-mail: cepcopador@copador.com.br

Continuação do Parecer: 1.905.728

Será realizado na Unidade de Pós-Operatório do Hospital BarraD'Or

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram apresentados incluindo a dispensa do TCLE e o compromisso de guardar sigilo dos sujeitos da pesquisa.

Recomendações:

Nenhuma recomendação específica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá emitir relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa até a sua conclusão para acompanhamento do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_848203.pdf	30/12/2016 23:41:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	30/12/2016 23:39:21	Bruno Ferraz de Oliveira Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	documentos_pesquisa.pdf	30/12/2016 23:30:55	Bruno Ferraz de Oliveira Gomes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	30/12/2016 23:28:47	Bruno Ferraz de Oliveira Gomes	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada.pdf	30/12/2016 23:28:00	Bruno Ferraz de Oliveira Gomes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875
 Bairro: Copacabana CEP: 22.031-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2545-3792 Fax: (21)2548-8610 E-mail: oepcopador@copador.com.br

HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 1.905.728

RIO DE JANEIRO, 02 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Fernanda Saboya Rodrigues Almendra
(Coordenador)

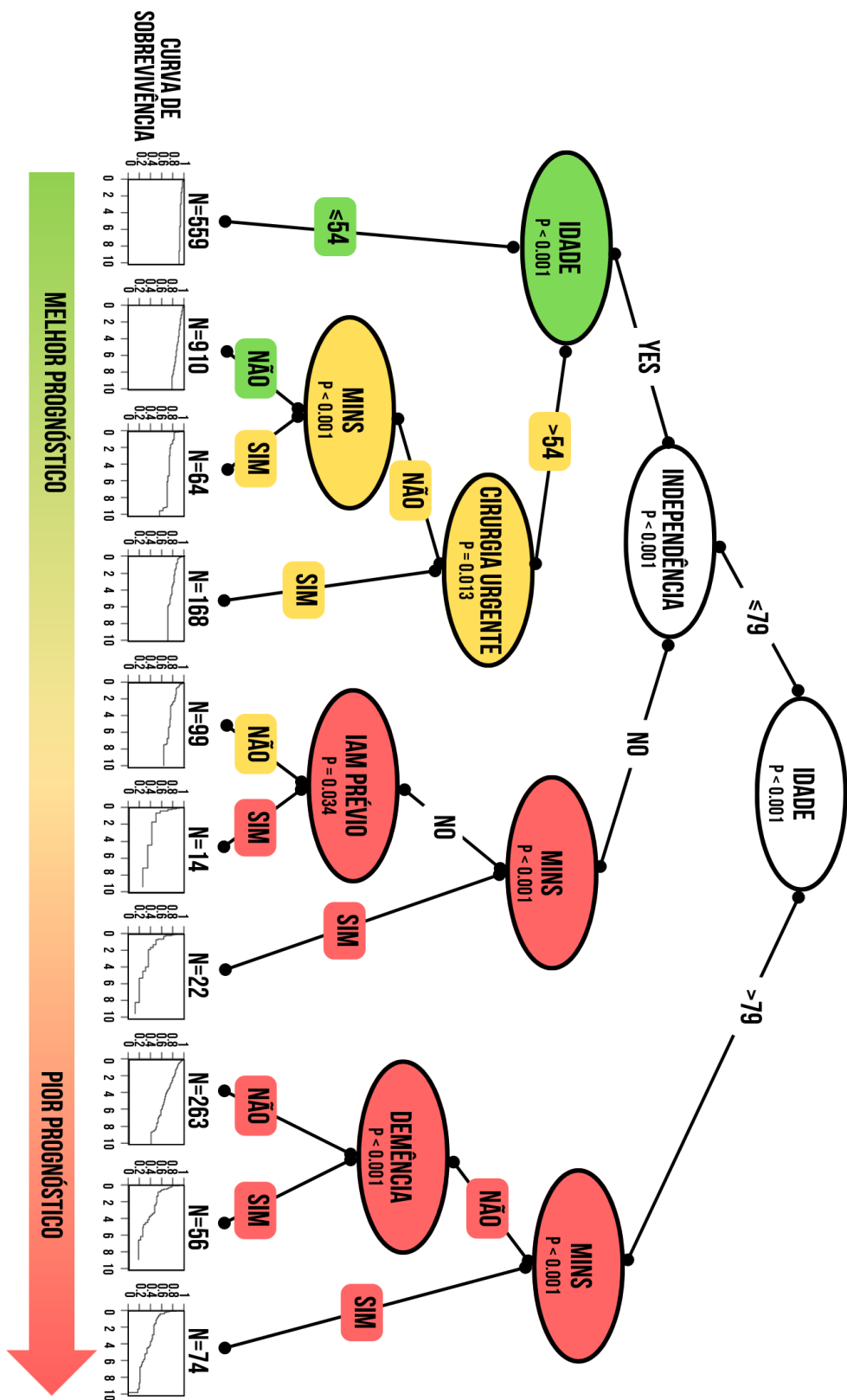
Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875
Bairro: Copacabana CEP: 22.031-010
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2545-3792 Fax: (21)2548-6610 E-mail: cepcopador@copador.com.br

Página 04 de 04

ANEXO 4. PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA TESE

1. Gomes BFO, Silva TMB, Dutra GP et al. Late Mortality After Myocardial Injury in Critical Care Non-Cardiac Surgery Patients Using Machine Learning Analysis. *The American Journal of Cardiology*; 204:70-76.
2. Gomes BFO, Silva TMB, Dutra GP et al. Perioperative myocardial injury after non-cardiac surgery: long-term mortality according to cardiovascular risk, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.1495.
3. Gomes BFO, Silva TMB, Dutra GP et al. Long-term mortality in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1526.
4. Gomes BFO, Silva TMB, Peres LS et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery prediction using machine learning. 77º Congresso Brasileiro de Cardiologia. World Congress of Cardiology.
5. Gomes BFO, Menezes IRR, Azevedo AS et al. Preditores de injúria miocárdica em pacientes submetidos a cirurgias não-cardíacas. 75º Congresso Brasileiro de Cardiologia.
6. Gomes BFO, Azevedo AS, Menezes IRR et al. Determinantes de morte hospitalar em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. 75º Congresso Brasileiro de Cardiologia.
7. Gomes BFO, Coelho L, Maciel J et al. Myocardial injury is a powerful predictor of death after noncardiac surgery. *Journal of Critical Care* 2017; 42. 415. 10.1016/j.jcrc.2017.09.144.

ANEXO 5. ÁRVORE DE SOBREVIDA DO ARTIGO 1



MELHOR PROGNÓSTICO

PIOR PROGNÓSTICO

ANEXO 6. ARTIGO 1 PUBLICADO

Late Mortality After Myocardial Injury in Critical Care Non-Cardiac Surgery Patients Using Machine Learning Analysis



Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, MD^{a,b,*}, Thiago Moreira Bastos da Silva, MD^b,
Giovanni Possamai Dutra, MD^a, Leticia de Sousa Peres, MD^a, Nathalia Duarte Camisao, MD^a,
Walter de Souza Homena Junior, MD^a, João Luiz Fernandes Petriz, MD, PhD^a,
Plinio Resende do Carmo Junior, MD, PhD^{a,b}, Basilio Bragança Pereira, MD, PhD^b, and
Glauca Maria Moraes de Oliveira, MD, PhD^b

Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) increases mortality within 30 days. We aimed to evaluate the long-term impact of myocardial injury in a large cohort of patients admitted to intensive care after noncardiac surgery. All patients who stayed, at least, overnight with measurement of high-sensitive cardiac troponin were included. Clinical characteristics and occurrence of MINS were assessed between patients who died and survivors using chi-square test and Student *t* test. Variables with $p < 0.01$ in the univariate model were included in the Cox regression model to identify predictor variables. Survival decision tree (SDT), a machine learning model, was also used to find the predictors and their correlations. We included 2,230 patients with mean age of 63.8 ± 16.3 years, with most (55.6%) being women. The prevalence of MINS was 9.4% (209 patients) and there were 556 deaths (24.9%) in a median follow-up of 6.7 years. Univariate analysis showed variables associated with late mortality, namely: MINS, arterial hypertension, previous myocardial infarction, atrial fibrillation, dementia, urgent surgery, peripheral artery disease (PAD), chronic health status, and age. These variables were included in the Cox regression model and SDT. The predictor variables of all-cause death were MINS (hazard ratio [HR] 2.21; 95% confidence interval [CI] 1.77 to 2.76), previous myocardial infarction (HR 1.47; 95% CI 1.14 to 1.89); urgent surgery (HR 1.24; 95% CI 1.01 to 1.52), PAD (HR 1.83; 95% CI 1.23 to 2.73), dementia (HR 2.54; 95% CI 1.86 to 3.46) and age (HR 1.05; 95% CI 1.04 to 1.06). SDT had the same predictors, except PAD. In conclusion, increased high-sensitive troponin levels in patients who underwent noncardiac surgery raised the risk of short and late mortality. © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2023;204:70–76)

Worldwide estimates show that approximately 200 million adults undergo noncardiac surgeries every year,¹ with approximately 100 million surgeries of patients older than 45 years and at higher risk of perioperative infarction.² Perioperative infarction is an important complication after noncardiac surgeries and is also associated with a worse prognosis.^{3,4} Cardiovascular complications account for 33% of the perioperative deaths and can result in further ones, prolonging hospital stay and increasing hospital costs.^{5,6} Moreover, myocardial injury related to noncardiac surgery (MINS) is usually missed because more than 90% is asymptomatic. In addition, myocardial injury may be related to intrinsic patient factors or are procedure-related.⁷ Routine measurement of troponin in the postoperative period is recommended, especially in high-risk patients,

thus being essential for the diagnosis of MINS. The occurrence of MINS, which increases the risk of death within 30 days,³ is already a known prognostic marker. However, data on long-term mortality are scarce. Therefore, the aim of this study is to assess the occurrence of all-cause death in a prolonged follow-up of patients who underwent noncardiac surgery and required intensive care admission.

Methods

A retrospective analysis was performed using postoperative database with prospective data collection from a tertiary private hospital in Brazil. All patients who underwent noncardiac surgery and were then admitted to the postoperative intensive care unit (ICU) from January 2011 to December 2017 were included in the study. The inclusion criteria were the following: staying in the ICU for at least one night with at least one measurement of high-sensitive cardiac troponin for up to 3 days after surgery. All patients who had MINS had new measurements of ultrasensitive troponin until we identified the troponin peak. Patients who underwent any cardiac surgical procedure (e.g., cardiac surgery, catheterization, ablation) in the previous month,

^aBarra D'Or Hospital, Rio de Janeiro, Brazil; and ^bFederal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil. Manuscript received February 3, 2023; revised manuscript received and accepted July 10, 2023.

Funding: Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

See page 75 for Declaration of Competing Interest.

*Corresponding author

E-mail address: brunoferraz@cardiol.com (B.F. de Oliveira Gomes).

patients who underwent cardiac catheterization with evidence of coronary lesion justifying the elevation of troponin, and patients with underlying disease at an advanced stage with no prospect of survival for more than 1 year were excluded.

The data collected were age, gender, cardiovascular history (i.e., hypertension, diabetes mellitus, previous coronary disease, smoking, dyslipidemia, renal failure), type of surgery (i.e., general, orthopedic, vascular, neurological, chest, head, and neck, gynecological and genitourinary), postoperative admission, clinical and laboratory variables (i.e., blood pressure, heart rate, leukocytes, platelets, creatinine), and admission and peak levels of high-sensitivity troponin.

Myocardial injury was defined as any elevation of high-sensitivity troponin above the cut-off point (99th percentile) up to 3 days after the surgical procedure. The cut-off point was the same as recommended by the manufacturer, according to the American Heart Association.⁸ The highest troponin value (troponin peak) on the 3 postoperative days was considered for analysis. As the study period was long, different kits were used for diagnosis with different cut-off points. Therefore, data on troponin were qualitatively used based on the degree of troponin elevation obtained through the ratio between peak of troponin level and cut-off point. The population was divided into 3 groups as follows: no elevation of troponin, elevation up to 5 times the cut-off point, and elevation above 5 times the cut-off point.

The primary outcome of this study was the all-cause mortality. These data were obtained by checking the electronic state death database.

Continuous variables were presented as mean and SD (when there is a normal distribution) or as median and interquartile range (when there is no normal distribution). Normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test and categorical variables were expressed as percentage. Clinical and laboratory variables were compared according to the primary outcome using univariate analysis: chi-square test (categorical variables) and unpaired Student *t* test or non-parametric Mann-Whitney test (continuous variables). Patients with missing data were excluded.

All variables with $p < 0.05$ in the univariate analysis were assessed using Cox regression method to identify independent variables. Survival curves were constructed according to the occurrence of myocardial injury in the first 30 days, in the first year, and after 1 year of surgery, including their respective adjusted hazard ratios. Likewise, survival curves were constructed according to the magnitude of troponin elevation in the same periods mentioned above.

Finally, all the studied variables were included in the survival decision tree (SDT),⁹ a machine learning method, aiming to identify predictor variables of the primary outcome and their intercorrelations. Survival models created using SDT offer many advantages over those derived from Cox regression, such as explicit maximization of predictive accuracy, parsimony, statistical robustness, and transparency.¹⁰ A $p < 0.05$ was considered statistically significant for all statistical analyses. SPSS version 26. (Armonk, New York), MedCalc. (MedCalc Software Ltd, Belgium), and RStudio 2021.09 (RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, Massachusetts.) were the statistical software used.

The study protocol was registered on the Plataforma Brasil according to CAAE 63829916.9.0000.5249 and approval by the Hospital Copa D'Or Ethics Committee on 2/2/2017. As this is a retrospective study, no informed consent form was required.

Results

The flowchart of patient inclusion is shown in Figure 1. After evaluating 2,982 admissions during the study period, a total of 2,230 patients were included for study. By analyzing the group of patients who did not have their troponin measured (the highest percentage of exclusion), we observed that more than 80% of patients stayed only one day in the ICU and there were only 7 deaths, thus demonstrating a lower severity profile in this population.

The median follow-up time was 6.7 (interquartile range 5.0 to 8.3) years, with a median ICU stay of 1 day and a median hospital stay of 4 days. The prevalence of MINS was 9.4%. The characteristics of the population, as well as of patients with and without MINS, are listed in Table 1.

A high prevalence of arterial hypertension (62.8%) and diabetes mellitus (25.7%) was observed, whereas the other risk factors were less prevalent. Almost 20% of the surgeries were performed on an emergency basis. Considering all the procedures performed, the most common were general (35%), orthopedic (36%), urological (8.1%), vascular (5.2%) and neurological (5.4%) surgeries.

Table 2 lists the univariate analysis of clinical characteristics and risk factors according to the occurrence of the primary outcome.

In the univariate analysis, several clinical characteristics were significantly associated with a higher prevalence of all-cause mortality: age, body mass index, emergency surgery, arterial hypertension, previous acute myocardial infarction (AMI), previous PAD, atrial fibrillation, dementia, dependence status, occurrence of MINS and the troponin ratio. These variables were included in the Cox regression model (Table 3).

Myocardial injury, age, emergency surgery, previous myocardial infarction, PAD, dementia, and patient in need of assistance were predictors of death in this sample. The survival curve according to the occurrence of myocardial injury is shown in Figure 2.

We observed higher mortality in the acute phase of myocardial injury (first 30 days). Mortality remains high in patients with MINS at 1 year and beyond, demonstrating that myocardial injury reduces both short-term and long-term survival.

By analyzing the mortality according to the magnitude of troponin elevation, we observed higher mortality in the subgroup presenting an elevation >5 times the cut-off point both in the short-term and long-term (Figure 3).

In the SDT, we found that age over 79 years was the first classifying characteristic. In older patients (age >79 years), the occurrence of MINS was associated with lower survival. In patients without MINS, dementia was associated with higher mortality. In patients aged ≤ 79 years, the degree of independence was associated with survival. In patients with some degree of dependence or restricted to bed, the occurrence of MINS led to lower survival. As for other covariates,

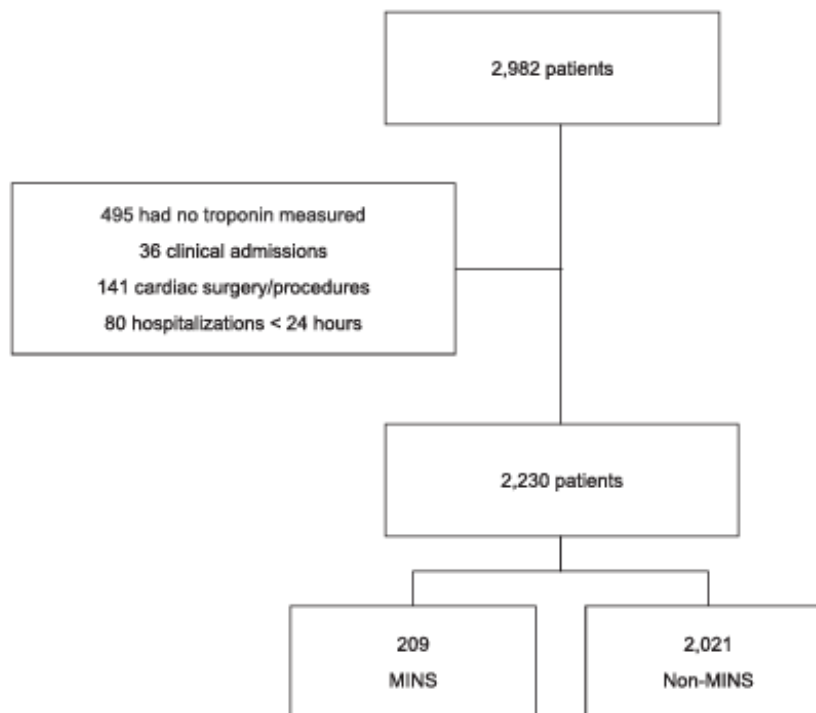


Figure 1. Flowchart of patient inclusion in the study. MINS = myocardial injury in noncardiac surgery.

patients with a history of previous AMI had higher long-term mortality. Finally, a new age cut-off was proposed (54 years) for independent patients. In patients aged >54 years, emergency surgery resulted in higher mortality. In patients having elective surgeries, on the other hand, the occurrence of MINS was associated with higher mortality (Figure 4).

Discussion

This study evaluated the long-term impact of myocardial injury on patients having noncardiac surgery who require admission to an ICU. After a mean follow-up of almost 7 years, we observed that myocardial injury in the perioperative period was one of the main independent predictors of all-cause mortality. In addition, other long-term predictors of death were age, urgent surgery, previous infarction, peripheral arterial disease, dementia, and chronic health status. By analyzing the data through the SDT, a robust machine learning method, age, and MINS were the main predictor variables. No study to date has had such a prolonged follow-up in a population of patients at more severe risk (i.e., who required ICU admission) and who were exclusively dosed with high-sensitivity troponin.

The pivotal studies evaluating the impact of MINS on 30-day mortality used conventional troponin test kits,³ as did the first ones assessing the impact at 1 year.¹¹ Small levels of myocardial injury have been detected since the use of high-sensitivity troponin in clinical practice, which allows better detection of MINS. Thus, we observed great

variability in the prevalence of MINS (between 8% and 25%) depending on the population studied and the kit used for detection.⁷ In our study, the prevalence was 9.4%, lower than expected for a more severe population with high-sensitivity troponin used as a marker. However, the use of different kits influenced this result as 2 had higher cut-off points (160 and 120 ng/L). In any event, the American Heart Association's recommendation is to use the 99th percentile as a cut-off point for defining MINS,⁸ which was a criterion used in this study.

The selection of patients only hospitalized in the ICU allowed the inclusion of more severe patients having higher-risk procedures. Compared with the VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) study,¹² the largest one with 21,842 patients aged 45 years or older who had inpatient noncardiac surgery and had their postoperative high-sensitivity troponin measured, our study population presented a higher prevalence of hypertension (62.8% × 49.8%) and emergency surgery (19.2% × 7.4%). Moreover, most procedures were classified as general and orthopedic surgery, whereas 35.5% of the procedures were classified as low risk in the VISION study. Finally, the 30-day mortality in our study was higher (i.e., 2.9%) compared with that reported by the VISION study (i.e., 1.2%), demonstrating that our study population had a more severe profile, which brings relevance to our work.

Several mechanisms may be involved in the pathophysiology of MINS. Duvall et al¹³ performed a retrospective

Table 1
Clinical characteristics of the patients

Characteristics	All Patients n=2,230	MINS n=209	Non-MINS n=2,021	p
Mean age (years)	63.8±16.3	73.2±13.4	60.7±15.8	<0.001
Male sex	44.4%	45.9%	44.3%	0.350
BMI (kg/m ²)	29.7±20.0	27.9±23.2	30.2±18.8	0.04
Urgent surgery	19.2%	33.0%	17.8%	<0.001
Previous heart failure (HF)	1.8%	1.4%	1.8%	0.484
Chronic kidney disease (CKD)	4.1%	6.7%	3.9%	0.045
Hypertension	62.8%	75.1%	61.5%	<0.001
Diabetes	25.7%	25.4%	25.8%	0.485
Previous myocardial infarction	7.6%	17.2%	6.6%	<0.001
Peripheral artery disease (PAD)	2.4%	5.7%	2.0%	0.003
Atrial fibrillation	2.5%	5.3%	2.2%	0.013
Previous stroke	3.6%	3.3%	3.7%	0.504
Dementia	4.0%	5.3%	3.9%	0.219
Independency status				<0.001
Independent	88.8%	76.1%	90.1%	
Need for assistance	9.3%	19.1%	8.3%	
Restricted/bedridden	1.9%	4.8%	1.6%	
Revised cardiac risk index (RCRI)				<0.001
0	68.1%	50.7%	69.9%	
1	25.6%	33.0%	24.8%	
≥2	6.3%	16.3%	5.3%	
Long-term mortality	24.4%	53.1%	22.0%	<0.001

BMI = body mass index; MINS = myocardial injury in noncardiac surgery.

study on patients with MINS who had coronary angiography, showing that type 2 infarction corresponds to more than half of the cases and absence of obstructive coronary artery disease corresponded to 19% of cases. In contrast, Hanson et al¹⁴ showed that type 1 infarction was predominant (i.e., 59% of cases) as well as Gualandro et al¹⁵

showed that almost 50% of the cases of MINS had evidence of plaque rupture, which characterizes a type 1 infarction.

However, these studies are not enough and do not provide a definitive answer on the main mechanisms involved in MINS. Coincidentally, both pathophysiological mechanisms help us understand that the occurrence of MINS

Table 2
Univariate analysis of characteristics according to primary outcome

Characteristics	Primary Outcome (Long-Term All-Cause Mortality)		p
	Yes (n=556)	No (n=1,674)	
Mean age (years)	73.2±13.4	60.7±15.8	<0.001
Male sex	46.9%	43.6%	0.093
BMI (kg/m ²)	27.9±23.22	30.23±18.8	0.04
Urgent surgery	27.3%	16.5%	<0.001
Previous heart failure (HF)	1.7%	1.8%	0.490
Chronic kidney disease (CKD)	5.3%	3.7%	0.071
Hypertension	72.8%	59.5%	<0.001
Diabetes	25.7%	25.7%	0.523
Previous myocardial infarction	14.2%	5.4%	<0.001
Peripheral artery disease (PAD)	5.6%	1.3%	<0.001
Atrial fibrillation	4.9%	1.7%	<0.001
Previous stroke	4.0%	3.5%	0.320
Dementia	11.5%	1.6%	<0.001
Independency status			
Independent	76.4%	92.9%	
Need for assistance	19.6%	5.9%	<0.001
Restricted/bedridden	4.0%	1.2%	
MINS	20.0%	5.9%	<0.001
Troponin elevation			<0.001
No elevation	80.8%	94.3%	
1–5 times	10.6%	4.2%	
>5 times	8.6%	1.4%	

BMI = body mass index; MINS = myocardial injury in noncardiac surgery.

Table 3
Cox regression for all-cause death outcome

Covariate	HR	95% CI	p
MINS	2.21	1.77–2.76	<0.0001
Age	1.04	1.03–1.05	<0.0001
BMI	1.00	0.99–1.01	0.624
Urgent surgery	1.24	1.01–1.52	0.039
Hypertension	1.02	0.83–1.25	0.881
Previous AMI	1.47	1.14–1.89	0.003
PAD	1.83	1.23–2.73	0.003
Atrial fibrillation	1.26	0.84–1.90	0.272
Dementia	2.54	1.86–3.46	<0.0001
Independency status			
Independent	reference		
Need for assistance	1.51	1.19–1.92	0.001
Restricted/bedridden	1.38	0.86–2.20	0.182

AMI = acute myocardial infarction; BMI = body mass index; MINS = myocardial injury in noncardiac surgery; PAD = peripheral artery disease.

could impact long-term mortality, which is the main question of this study. Kim et al¹¹ evaluated the association of troponin-I with long-term mortality in 750 patients having noncardiac surgeries. After a 7-year follow-up, myocardial

injury was found to confer an increase in mortality and this difference was mainly derived from the outcomes observed in the first 6 months. Nagele et al¹⁶ also demonstrated higher mortality in patients with myocardial injury in a 3-year follow-up using high-sensitivity troponin. The other studies assessing the mortality over a period of more than 1 year were those with specific sub-populations submitted to the same surgical procedure. This study demonstrated a prognostic impact of myocardial injury in all periods studied, especially when we observed an elevation of high-sensitivity troponin >5 times the cut-off point. Thus, this is the largest study to date with the longest follow-up demonstrating a higher mortality both in the short and long terms. Finally, demonstrating the long-term impact of MINS, we can infer that the mechanisms involved in the occurrence of myocardial injury will be permanent and will confer a worse prognosis regardless of any other factor.

The use of SDT, a machine learning technique, allowed a new view of mortality predictors in this population of patients. Besides showing the predictors of long-term mortality, the survival tree shows the correlation between these variables. Age was the first predictor variable, an expected outcome for long-term mortality. The occurrence of myocardial injury was an important predictor of death in all sub-groups evaluated.

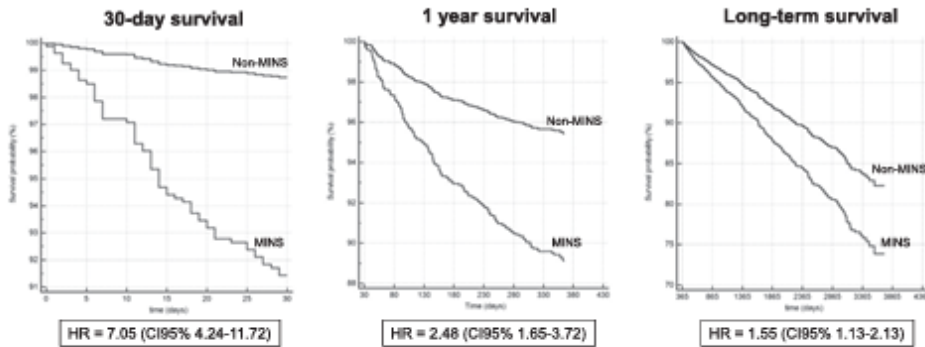


Figure 2. Survival curve according to occurrence of myocardial injury and period evaluated. HR adjusted for Cox model covariates. HR = hazard ratio.

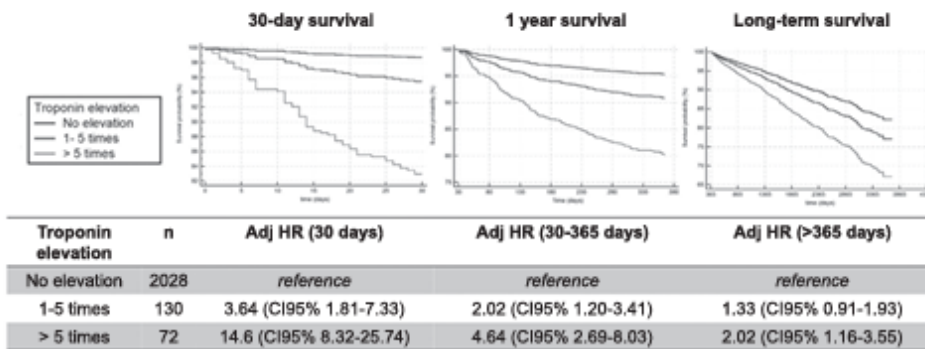


Figure 3. Survival curve with degrees of troponin elevation and adjusted mortality in the short and long terms. HR adjusted for age, urgent surgery, arterial hypertension, atrial fibrillation, dementia, and PAD or previous AMI. AMI = acute myocardial infarction; HR = hazard ratio; PAD = peripheral artery disease.

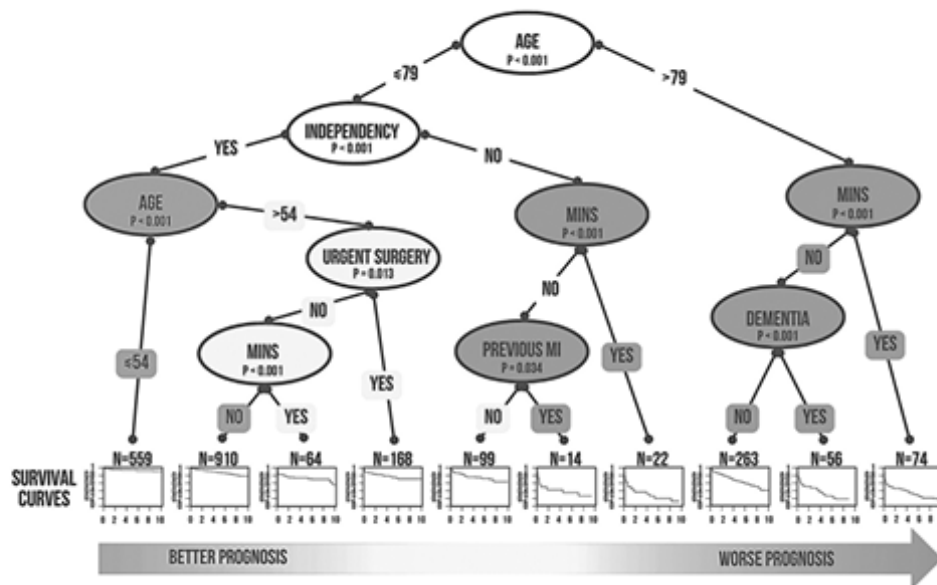


Figure 4. Survival decision tree. The survival decision tree shows the observed survival in each subgroup according to clinical variables and its correlations. For example, the worst prognosis was observed in patients older than 79 years who had MINS. MINS = myocardial injury in noncardiac surgery; MI = myocardial infarction.

The degree of independence was an important marker in the population under 79 years of age. In independent patients, urgent surgeries determined a higher mortality and in elective ones, MINS determined a lower survival. The SDT included the variables known to be predictors through the Cox regression method, except PAD.

From a clinical point of view, the findings of the SDT can help us in the decision to indicate surgical intervention. An elderly patient, aged over 79 years, and dementia presents a poor prognosis when submitted to surgery. If this patient presents MINS in the postoperative period, its survival will be even lower. As a result, the decision tree can be an important tool in clinical decision-making regarding the patient in need of elective surgical intervention. The degree of dependence had an important value prognosis in patients aged below 79 years. Patients who require any degree of help to carry out daily activities will have higher mortality in the short-term and long-term. This information should be valued in clinical decision-making. The occurrence of MINS or a history of previous myocardial infarction confer a worse prognosis in patients who require assistance. Finally, in independent and younger patients, the main factors that impact the prognosis are urgent surgery and, in those who underwent elective surgery, the occurrence of MINS. With this, we recognize the prognostic impact of MINS in all studied populations and this correlation of variables was only possible with the use of the SDT.

The present study has some limitations. This is a retrospective study in which the data were prospectively collected from the ICU database. The high-sensitivity troponin, which was the main investigation target of this study, was obtained directly from the laboratory system, which gives great reliability to the findings. Several

troponin test kits were used during this study, making it difficult to standardize the resulting data and treat them as a continuous variable. Coincidentally, regardless of the kit used, the recommendation is to use the 99th percentile to characterize the myocardial injury. In addition to these limitations, this study represents the experience of a single center, which is internationally accredited and is in line with the best practices of patient care. Finally, as the selection of patients admitted to the ICU evidences a population at higher risk, our results cannot be extrapolated to other populations. Nevertheless, this approach allows a new perspective for further studies.

Despite the limitations, this is the largest study assessing the effects of myocardial injury over a very long period, in which conventional statistical and machine learning techniques were used to give robustness to our findings.

In conclusion, in patients admitted to the ICU in the postoperative period of noncardiac surgery, routine measurements of high-sensitivity troponin may be able to identify patients at higher risk of death in the short-term and long-term, independently of other factors. In those who did not have myocardial injury, other factors reduced survival, such as age, dementia, urgent surgery, previous AMI or PAD, dementia, and degree of dependence.

Declaration of Competing Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–144.

2. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:2258–2269.
3. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, Van-Helder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295–2304.
4. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Charolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S, POISE. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:523–528.
5. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, Guyatt G, Cruz P, Graham M, Wang CY, Berwanger O, Pearse RM, Biccari BM, Abraham V, Malaga G, Hillis GS, Rodseth RN, Cook D, Polanczyk CA, Szczeklik W, Sessler DI, Sheth T, Ackland GL, Leuwer M, Garg AX, Lemanach Y, Pettit S, Heels-Ansdell D, Lurati Buse G, Walsh M, Sapsford R, Schünemann HJ, Kurz A, Thomas S, Mrkobrada M, Thabane L, Gerstein H, Paniagua P, Nagele P, Raina P, Yusuf S, Devereaux PJ, Devereaux PJ, Sessler DI, Walsh M, Guyatt G, McQueen MJ, Bhandari M, Cook D, Bosch J, Buckley N, Yusuf S, Chow CK, Hillis GS, Halliwell R, Li S, Lee VW, Mooney J, Polanczyk CA, Furtado MV, Berwanger O, Suzumura E, Santucci E, Leite K, Santo JA, Jardim CA, Cavalcanti AB, Guimaraes HP, Jacka MJ, Graham M, McAlister F, McMurtry S, Townsend D, Panno N, Bagshaw S, Bessisow A, Bhandari M, Duceppe E, Eikelboom J, Ganame J, Hankinson J, Hill S, Jolly S, Lamy A, Ling E, Magloire P, Pare G, Reddy D, Szalay D, Tittley J, Weitz J, Whitlock R, Darvish-Kazim S, Debeer J, Kavsak P, Kearon C, Mizera R, O'Donnell M, McQueen M, Pinthus J, Ribas S, Simunovic M, Tandon V, Vanhelder T, Winemaker M, Gerstein H, McDonald S, O'Byrne P, Patel A, Paul J, Punthakee Z, Raymer K, Salehian O, Spencer F, Walter S, Worster A, Adili A, Clase C, Cook D, Crowther M, Douketis J, Gangji A, Jackson P, Lim W, Lovries P, Mazzadi S, Orován W, Radkowski J, Soth M, Tiboni M, Acedillo R, Garg A, Hildebrand A, Lam N, Macneil D, Mrkobrada M, Roshanov PS, Srinathan SK, Ramsey C, John PS, Thorlacius L, Siddiqui FS, Grocott HP, McKay A, Lee TW, Amadeo R, Funk D, McDonald H, Zacharias J, Villar JC, Cortés OL, Chaparro MS, Vásquez S, Castañeda A, Ferreira S, Coriat P, Monneret D, Goarin JP, Esteve CL, Royer C, Daas G, Chan MT, Choi GY, Gin T, Lit LC, Xavier D, Sigamani A, Faruqi A, Dhampal R, Almeida S, Cherian J, Furrugh S, Abraham V, Afzal L, George P, Mala S, Schünemann H, Muti P, Vizza E, Wang CY, Ong GS, Mansor M, Tan AS, Shariffuddin II, Vasanthan V, Hashim NH, Undok AW, Ki U, Lai HY, Ahmad WA, Razaek AH, Malaga G, Valderrama-Victoria V, Loza-Herrera JD, De Los Angeles Lazo M, Rotta-Rotta A, Szczeklik W, Sokolowska B, Musial J, Gorka J, Iwaszczuk P, Kozka M, Chwala M, Raczek M, Mrowiecki T, Kaczmarek B, Biccari B, Cassimjee H, Gopalan D, Kisten T, Mugaibi A, Naidoo P, Naidoo R, Rodseth R, Skinner D, Torborg A, Paniagua P, Urrutia G, Maestre ML, Santaló M, Gonzalez R, Font A, Martínez C, Pelaez X, De Antonio M, Villamor JM, García JA, Ferré MJ, Popova E, Alonso-Coello P, Garutti I, Cruz P, Fernández C, Palencia M, Díaz S, Del Castillo T, Varela A, de Miguel A, Muñoz M, Piñero P, Casati G, Del Barrio M, Membrillo MJ, Orozco D, Reyes F, Sapsford RJ, Barth J, Scott J, Hall A, Howell S, Lobley M, Woods J, Howard S, Fletcher J, Dewhirst N, Williams C, Rushton A, Welters I, Leuwer M, Pearse R, Ackland G, Khan A, Niebrzegowska E, Benton S, Wragg A, Archbold A, Smith A, McAlees E, Ramballi C, Macdonald N, Januszewska M, Stephens R, Reyes A, Paredes LG, Sultan P, Cain D, Whittle J, Del Arroyo AG, Sessler DI, Kurz A, Sun Z, Finnegan PS, Egan C, Honar H, Shahinyan A, Panjasawatwong K, Fu AY, Wang S, Reineks E, Nagele P, Blood J, Kalin M, Gibson D, Wildes T, Vascular events in noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Writing Group, on behalf of the Vascular events in noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Investigators; Appendix 1. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Operations Committee: Vascular events in noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564–578.
6. Mackey WC, Fleisher LA, Haider S, Sheikh S, Cappelleri JC, Lee WC, Wang Q, Stephens JM. Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J Vasc Surg* 2006;43:533–538.
7. Gueckel J, Puelacher C, Glarner N, Gualandro DM, Strebel I, Zimmermann T, Arslani K, Hidvegi R, Liffert M, Genini A, Marbot S, Schlaepfer M, Steiner LA, Bolliger D, Lampart A, Gürke L, Kindler C, Schären S, Osswald S, Claus M, Rikli D, Lurati Buse G, Mueller C, BASEL-PMI Investigators and contributors. Patient- and procedure-related factors in the pathophysiology of perioperative myocardial infarction/injury. *Int J Cardiol* 2022;353:15–21.
8. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, Devereaux PJ, Maron BA, Newby LK, de Jesus Perez V, Sessler DI, Wijeyesundera DN. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e287–e305.
9. Hothorn T, Zeileis A. Partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partitioning in R. *J Mach Learn Res* 2015;16:3905–3909.
10. Linden A, Yarnold PR. Modeling time-to-event (survival) data using classification tree analysis. *J Eval Clin Pract* 2017;23:1299–1308.
11. Kim M, Son M, Lee DH, Park K, Park TH. Troponin-I level after major noncardiac surgery and its association with long-term mortality. *Int Heart J* 2016;57:278–284.
12. Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MT, Srinathan SK, Walsh M, Abraham V, Pearse R, Wang CY, Sessler DI, Kurz A, Szczeklik W, Berwanger O, Villar JC, Malaga G, Garg AX, Chow CK, Ackland G, Patel A, Borges FK, Belley-Cote EP, Duceppe E, Spence J, Tandon V, Williams C, Sapsford RJ, Polanczyk CA, Tiboni M, Alonso-Coello P, Faruqi A, Heels-Ansdell D, Lamy A, Whitlock R, LeManach Y, Roshanov PS, McGillion M, Kavvak P, McQueen MJ, Thabane L, Rodseth RN, Buse GAL, Bhandari M, Garutti I, Jacka MJ, Schünemann HJ, Cortes OL, Coriat P, Dvirnik N, Botto F, Pettit S, Jaffe AS, Guyatt GH. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017;317:1642–1651.
13. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:768–776.
14. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:622–628.
15. Gualandro DM, Campos CA, Calderero D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, Lemos PA, Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis* 2012;222:191–195.
16. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, Apple FS, Scott MG. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2013;166:325–332.e1.