

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

Nível Doutorado

**Avaliação não-invasiva da função endotelial e alterações do
segmento ST ao teste ergométrico na doença arterial
coronariana**

Graziela Chequer

Orientador: Prof. Antonio Ribeiro

Belo Horizonte

Outubro / 2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Francisco José Pena

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

Prof. Carlos Faria dos Santos Amaral

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Coordenação: Prof. Carlos Faria dos Santos Amaral

Sub-coordenação: Profa. Maria da Consolação Vieira Moreira

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Prof. Marcus Vinícius de Melo Andrade

Prof. Nilton Alves de Rezende

Profa. Suely Meireles Rezende

Representante discente: Elizabete Rosária de Miranda

AGRADECIMENTOS

À equipe de alunos do curso de graduação da Faculdade de Medicina da UFMG:

Adriana L Souza, Alexandre Costa Val, Aleysson F Terra, Danilo C Nascimento, Eduardo B Falqueto, Francine G Corrêa, Guilherme L Milanez, Leonardo M Alexandre, Márcio C R Miranda, Marco Paulo T Barbosa, Maria Clara N Alencar e Raphael Mourão

por todo o trabalho que realizaram, sempre com eficiência e entusiasmo.

Ao Sr. José Oswaldo O Ferreira, coordenador do setor de coleta do Laboratório Central do HC-UFMG, pelo grande apoio que nos deu, de forma simples e fácil.

Aos funcionários dos Serviços de Hemodinâmica do Hospital Felício Rocho e Socor, que incorporaram uma rotina de pesquisa ao trabalho de assistência, com boa vontade e amizade.

Ao Prof. Carlos Faria dos Santos Amaral pelo incentivo, sugestões e apoio.

Ao Cláudio Gelape pelo apoio, amizade, idéia clara do trabalho em equipe e um modelo de tese.

À equipe de cardiologistas intervencionistas: Ari Mandil, Jamil Abdalla Saad e Cirilo Fonseca, pela análise cuidadosa que fizeram das coronariografias.

Ao Dr. Túlio Pinho Navarro, responsável por todos os exames de ultra-som, otimista em relação ao nosso projeto, e por isto com participação fundamental.

Ao Bruno Ramos Nascimento, co-autor mais próximo, parceiro nas idéias e na execução, apoio a qualquer momento.

Ao Tom, porque trouxe a idéia - o “artigo índice”, e uma orientação consistente, com a paciência e amizade de sempre.

RESUMO

Introdução: A disfunção endotelial tem um importante papel no início e no curso clínico da aterosclerose. O percentual de dilatação mediada pelo fluxo (%DMF) na artéria braquial, avaliado de forma não-invasiva através da ultrassonografia, tem demonstrado boa correlação com as medidas diretas da função endotelial (FE) coronariana, mas sua relação com a presença e extensão da doença arterial coronariana (DAC) não está bem definida. Avaliamos a FE e a resposta do segmento ST no teste ergométrico em pacientes com um largo espectro de DAC definida pela coronariografia.

Métodos: Foram avaliados 62 pacientes submetidos ao cateterismo diagnóstico, divididos em 3 grupos de acordo com a presença e a gravidade das lesões ateroscleróticas (LA): grupo 1: coronárias normais (n = 19), grupo 2: DAC com LA < 70% (n = 17) e grupo 3: DAC obstrutiva, com LA \geq 70% (n = 26). A FE foi avaliada pelo %DMF medido na artéria braquial durante a hiperemia reativa induzida por oclusão do antebraço com manguito pneumático durante 5 minutos. O teste ergométrico (TE) foi realizado em 54 pacientes.

Resultados: Sexo e idade não apresentaram correlação estatisticamente significativa com o %DMF. A FE foi notadamente reduzida em ambos os grupos com DAC e uma maior frequência de alterações isquêmicas do segmento ST durante o TE foi observada no grupo com DAC obstrutiva.

Conclusão: Nesta amostra selecionada, a disfunção endotelial avaliada de forma não invasiva foi observada em pacientes com DAC independentemente da gravidade das lesões. Observou-se frequência significativamente maior de alterações isquêmicas do segmento ST no grupo com DAC obstrutiva. A medida da FE e o ECG durante o TE não demonstraram comportamento similar nestes 3 grupos e fornecem informações complementares na avaliação da DAC.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach -	Acetilcolina
AMP -	Monofosfato de adenosina
AVC -	Acidente vascular cerebral
BART -	<i>Brachial artery reactivity test</i>
CML -	Células musculares lisas
DAC -	Doença arterial coronariana
DE -	Disfunção endotelial
ECG -	Eletrocardiograma
EMI -	Espessamento médio-intimal
FE -	Função endotelial
GMP -	Monofosfato de guanosina
HAS -	hipertensão arterial sistêmica
IAM -	Infarto agudo do miocárdio
ICAM -	<i>Intercellular adhesion molecules</i>
IECA-	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
LDL -	<i>Low-density lipoprotein</i>
ON -	Óxido nítrico
PCR -	Proteína C reativa
PGI ₂ -	Prostaglandina I ₂
TE -	Teste ergométrico
VCAM -	<i>Vascular cell adhesion molecules</i>

SUMÁRIO

I	INTRODUÇÃO, 1
II	CONCEITOS FUNDAMENTAIS, 4
II.1	Função Endotelial Normal, 4
II.1.1	- Controle da coagulação e fibrinólise, 4
II.1.2	- Controle do tônus vascular, 5
II.1.3	- Produção de fatores de crescimento, 6
II.2	Relação entre disfunção endotelial e doença arterial coronariana, 8
III	TESTES DIAGNÓSTICOS DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, 11
III.1	Avaliação invasiva da função endotelial: testes na circulação coronariana, 13
III.2	- Avaliação não-invasiva da função endotelial em artérias sistêmicas, 14
IV	IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, 16
V	OBJETIVO, 19
VI	METODOLOGIA, 20
VI.1	Seleção de pacientes, 21
VI.2	Procedimentos específicos, 21
VI.3	Análise estatística, 23
VII	RESULTADOS, 25
VIII	DISCUSSÃO, 30
IX	CONCLUSÃO, 37
X	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, 38
XI	ANEXOS, 45

LISTA DE TABELAS E FIGURA

Tabela I - Substâncias autócrinas e parácrinas liberadas pelas células endoteliais

Tabela II - Fatores de risco para doença arterial coronariana, por grupo.

Tabela III - Resultados do teste de reatividade da artéria braquial e do teste ergométrico, por grupo.

Figura 1 - Avaliação da acuidade do teste de reatividade da artéria braquial no reconhecimento da doença arterial coronariana através da curva ROC.

I - INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) persiste como a principal causa de óbito em toda a América, Europa e grande parte da Ásia, responsável por 30% dos óbitos no mundo inteiro. Nos Estados Unidos da América há cerca de 16 milhões de pacientes com DAC, incluindo sete milhões de indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio (IAM). Ocorrem aproximadamente 800.000 casos de IAM ao ano e a doença apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 25%.¹ No Brasil, num universo de um milhão de mortes, cerca de 300 mil ocorreram por doenças cardiovasculares, com o acidente vascular cerebral (AVC) ocupando o primeiro lugar nesta casuística, ao contrário do que se observa em estatísticas de países desenvolvidos, onde a DAC é a responsável pela maior parte dos óbitos.²

A aterosclerose é o substrato anatômico da maior parte das doenças cardiovasculares. A doença é entendida hoje como crônica, inflamatória, fibroproliferativa e de caráter sistêmico. No leito coronariano, o processo pode levar à cardiopatia isquêmica, e a trombose sobreposta à placa é a causa imediata de eventos cardiovasculares potencialmente fatais como a angina instável, o IAM e a morte súbita. A fisiopatologia da doença arterial periférica e do AVC é semelhante e, deste modo, a aterosclerose é a principal causa de óbito e morbidade, com importância crescente na medida em que a prevalência da obesidade, da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 assume proporções de uma pandemia.³

O estudo da doença aterosclerótica em suas fases iniciais, com o objetivo de identificar o dano vascular precoce, tem sido motivo de interesse crescente. Neste contexto se inserem a dosagem sérica de marcadores inflamatórios como o fator de Von

Willebrand e a proteína C reativa (PCR), a medida do espessamento médio-intimal da carótida e os testes para avaliação da função endotelial.^{4,5}

O endotélio vascular foi visto durante muitos anos como uma camada de células com função de estabelecer uma barreira semipermeável entre os componentes do sangue e o interstício, facilitando a troca de água e pequenas moléculas. Os trabalhos pioneiros de Moncada e Furchgott^{6,7} permitiram a atual compreensão das funções homeostáticas vitais do endotélio: o controle sobre a coagulação, a regulação do tônus vascular e a interação com as plaquetas e leucócitos.

Alguns estímulos como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo e hiperglicemia podem provocar alterações na função endotelial (FE), com maior tendência à vasoconstrição, vasoespasmo, trombogenicidade e proliferação celular anormal. A este conjunto de anormalidades chamamos disfunção endotelial (DE), fundamental no processo de formação e instabilização da placa, com influência direta no curso clínico da doença aterosclerótica e de outras doenças cardiovasculares como HAS e insuficiência cardíaca.⁸

Desde o final da década de 80 uma série de estudos tem avaliado a função endotelial em indivíduos saudáveis, na presença de fatores de risco para dano vascular ou portadores de DAC. Basicamente o que é testado é a capacidade do endotélio secretar óxido nítrico (ON) em resposta a estímulos fisiológicos ou farmacológicos.⁹

A avaliação da função endotelial na circulação coronariana foi realizada pela primeira vez em 1986 por Ludmer e cols¹⁰, com injeção de acetilcolina (Ach) intracoronária.

Em 1992 Celermajer e cols descreveram a técnica de diagnóstico não invasivo da DE através do ultra-som da artéria braquial – *Brachial Artery Reactivity Test* (BART)¹¹, método reprodutível e com boa correlação com o teste da Ach¹², com a

vantagem de permitir o estudo da FE em indivíduos jovens e sem manifestações clínicas de DAC.

A resposta do segmento ST durante o ecocardiograma de estresse com dobutamina tem sido proposta como um marcador de DE ¹³, enquanto o teste ergométrico persiste como o método de rastreamento mais utilizado na DAC obstrutiva, quando a placa aterosclerótica ocupa mais de 70% do lumen arterial. Foi descrita uma correlação entre o BART e a gravidade da DAC à coronariografia ¹⁴ e o método teve seu desempenho diagnóstico comparado ao teste ergométrico e à cintilografia miocárdica ¹⁵, mas sabe-se que a reatividade vascular está alterada em um estágio muito inicial da aterosclerose, antes da formação da placa.

Em portadores de DAC não está bem definida a correlação entre disfunção endotelial e a gravidade da lesão aterosclerótica. O objetivo deste estudo é avaliar a FE através do BART e a resposta do segmento ST durante o teste ergométrico em pacientes com um largo espectro de DAC definida pela coronariografia.

II - CONCEITOS FUNDAMENTAIS

II.1 - Função Endotelial Normal

As células endoteliais são capazes de perceber modificações hemodinâmicas através de receptores de membrana e responder a estímulos físicos ou químicos diversos. Através da secreção e da expressão de moléculas específicas estas células, em condições normais, regulam o fluxo sanguíneo e inibem a ativação das plaquetas e da coagulação. Na presença de lesão física, o endotélio encontra-se envolvido em um processo inflamatório autolimitado que tem por objetivo o reparo vascular. Em algumas doenças como a aterosclerose o comportamento fenotípico das células endoteliais permanece alterado, numa reação inflamatória excessiva e persistente que contribui para a progressão da doença .¹⁶

II.1.1 - Controle da coagulação e fibrinólise

A manutenção da fluidez do sangue e a capacidade de hemostasia em caso de injúria dependem de um balanço entre as propriedades pró e anti-trombóticas do endotélio.

As propriedades anticoagulantes, anti-agregante plaquetária e fibrinolíticas são mediadas pela produção de prostaglandina I₂ (PGI₂), potente inibidor da agregação plaquetária, trombomodulina e ativador do plasminogênio tecidual .

Em contrapartida as células endoteliais são capazes de assumir, em certas circunstâncias, um comportamento pró-trombótico, com produção de fatores que favorecem a adesividade plaquetária (fator de Von Willenbrand), fator de ativação das plaquetas, fibronectina e fator inibidor da ativação do plasminogênio.⁸

O endotélio encontra-se diretamente envolvido no processo da trombose patológica, substrato anatômico dos eventos cardiovasculares agudos, onde há franco predomínio da produção de substâncias procoagulantes.

II.1.2 - Controle do tônus vascular

A regulação do tônus vascular foi inicialmente atribuída à responsividade das células musculares lisas (CML) aos estímulos do sistema nervoso autônomo simpático ou parassimpático. Somente após o trabalho fundamental de Furchgott e Zawadzki ⁷ é que ficou definido o papel central do endotélio na vasodilatação mediada pela Ach.

Outros fatores como o aumento do fluxo sanguíneo, a liberação de bradicinina, trombina e serotonina estimulam a produção de ON pelas células endoteliais. O ON se difunde através da parede do vaso e, no interior das CML, promove um aumento nas concentrações de GMP cíclico e redução das concentrações de cálcio, com conseqüente vasodilatação. A produção de PGI₂ também promove vasodilatação, ainda que por mecanismo diferente, através do aumento nas concentrações de AMP cíclico. Mesmo quando bloqueada a capacidade de secreção de ON e PGI₂, há vasodilatação mediada pelo endotélio em condições onde as CML ficam hiperpolarizadas, o que é atribuído ao chamado fator hiperpolarizante dependente do endotélio. ¹⁷

Outras substâncias produzidas pelo endotélio têm ação vasoconstritora e a principal delas é a endotelina I, além de angiotensina II e fator de crescimento derivado das plaquetas, todas elas agonistas da contração das CML. Fatores como hipóxia e aumento na concentração de adrenalina estimulam a produção de endotelina I e níveis elevados desta substância são encontrados na hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, na DAC e na insuficiência cardíaca. ⁸

II.1.3 -Produção de fatores de crescimento

De maneira análoga à ação pró ou anti-trombótica e vasodilatadora ou vasoconstritora, o endotélio secreta citocinas e fatores que estimulam ou inibem a proliferação e migração de CML, o que tem grande importância na formação da placa aterosclerótica. Interleucinas 1, 6 e 8, fator quimiotático de monócitos, fator de crescimento das plaquetas e fator de crescimento de fibroblastos são alguns exemplos .⁸

Conforme artigo de revisão publicado por Verma e Anderson, a tabela I traz uma síntese das principais ações das citocinas produzidas pelas células endoteliais.¹⁸

Tabela I Substâncias autócrinas e parácrinas liberadas pelas células endoteliais

Vasodilatadores	Óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio, bradicinina, adrenomedulina, peptídeo natriurético C
Vasoconstritores	ET-1, angiotensina II, tromboxane A2, radicais oxidantes, prostaglandina H2
Antiproliferativos	Óxido nítrico, prostaciclina, sulfato de heparina, fator de crescimento β transformante
Proliferativos	ET-1, angiotensina II, radicais oxidantes, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento fibroblástico básico, fator de crescimento insulina-like, interleucinas
Antitrombóticos	Óxido nítrico, prostaciclina, ativador do plasminogênio, proteína C, inibidor do fator tissular, fator de von Willebrand
Pro-trombóticos	ET-1, radicais oxidantes, inibidor do ativador de plasminogênio – 1, tromboxane A2, fibrinogênio, fator tissular
Marcadores inflamatórios	CAM's (E e F-seletina, ICAM, VCAM), quimiocinas, fator nuclear κ -B
Permeabilidade	Receptores para produtos finais avançados da glicosilação
Angiogênese	Fator de crescimento endotelial vascular

Fonte: Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549. ET-1 = endotelina 1; CAM's = moléculas de adesão celular.

II.2 - Relação entre disfunção endotelial e doença arterial coronariana

O início e o curso clínico da doença aterosclerótica, com o risco de eventos cardiovasculares adversos, dependem diretamente das alterações na biologia vascular e nos últimos anos se tornou claro que é o endotélio que promove a homeostasia vascular. Alterações na FE precedem as alterações morfológicas do vaso e contribuem para o crescimento da placa e para as complicações clínicas da doença.^{4,19}

A lesão aterosclerótica inicial é formada por um depósito de lípidos sob a camada íntima dos vasos e inicia-se ainda na infância. Estrias de gordura podem ser vistas em aorta de crianças acima dos 3 anos de idade e nas artérias coronárias a partir da adolescência.²⁰

A presença do endotélio morfológicamente íntegro em regiões do vaso onde há doença aterosclerótica deu origem à hipótese de que a lesão “física” ao endotélio não é um evento inicial ou absolutamente necessário na aterosclerose. A idéia atual é que diversos fatores como hipercolesterolemia (sobretudo com aumento do colesterol LDL), glicosilação do LDL, HAS, tabagismo, idade, aumento dos níveis de homocisteína e possivelmente a presença de vírus ou *Chlamydia* levariam a um processo chamado de ativação do endotélio, com a indução de genes habitualmente suprimidos. As células endoteliais assim ativadas seriam capazes de modificar substâncias como as lipoproteínas, principalmente o colesterol LDL, que é oxidado e transportado do meio intravascular para a região subendotelial. Esta forma do LDL pode ser fagocitada por macrófagos derivados de monócitos, levando à formação das células gordurosas (“foam cells”).^{8,21}

Há uma relação estreita entre LDL oxidado, leucócitos e plaquetas: o LDL oxidado pode induzir a síntese e/ou expressão das moléculas de adesão celular na parede do vaso (VCAM-1) e moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) na superfície endotelial. A estas moléculas de adesão se ligam os leucócitos, sobretudo monócitos e certos subtipos de linfócitos CD4+ e CD8+, sem evidências do envolvimento de granulócitos neste processo inflamatório. Há uma contínua quimiotaxia para estes leucócitos, que aderem à superfície endotelial e são transportados para o interior da artéria. No interior do vaso macrófagos derivados de monócitos e linfócitos são capazes de induzir modificações adicionais do LDL, num ciclo vicioso.²¹

Células endoteliais ativadas mantêm uma interação com os fibroblastos que migram da camada média para a região da íntima e como CML vão constituir a matriz conjuntiva da placa. O processo de ativação do endotélio leva a uma maior quimiotaxia de plaquetas e maior expressão da atividade trombótica através da produção do inibidor do plasminogênio tecidual e menor produção de ON e PGI₂.²¹

O mecanismo pelo qual a DE pode promover a aterosclerose parece estar relacionado à menor biodisponibilidade do ON. Esta redução nas concentrações intravasculares de ON pode ser o elo biológico entre o dano endotelial e a aterosclerose e está relacionada a uma alteração na via da L-arginina-óxido nítrico. Além de um potente vasodilatador endógeno, o ON inibe a agregação plaquetária, a proliferação e migração de CML, a expressão das moléculas de adesão celular e a adesão de leucócitos à superfície endotelial. É uma citocina com efeito antiproliferativo, anti-inflamatório e anti-trombótico, portanto anti-aterosclerótico.²²

A resposta inflamatória descrita acima pode continuar enquanto persistirem os fatores responsáveis pela DE. Na manutenção dos fatores de risco para dano vascular, e

sobretudo na associação destes fatores, há uma resposta inflamatória persistente, “excessiva”.

A evolução deste processo ocorre com a formação de um núcleo lipídico recoberto por uma capa fibrótica. Ocorre uma dilatação gradual do vaso no sentido de preservar o lúmen, processo conhecido como remodelamento vascular positivo ou fenômeno de Glagov.²³ Com o crescimento adicional da área de placa esta compensação pode se tornar insuficiente. Obstruções coronarianas graves com estenose luminal igual ou superior a 70% podem promover uma limitação fixa ao fluxo coronariano e em situações de aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, como o exercício físico, determinar isquemia miocárdica.²¹

Em qualquer momento da doença dois fatores importantes podem interagir com este componente fixo da placa: a trombose e o vasoespasmó, determinando uma obstrução dinâmica ao fluxo. A DE pode impedir a vasodilatação coronariana adequada nas grandes artérias e na microcirculação, precipitando uma resposta vasoconstritora paradoxal em momentos de maior estresse físico ou mental, justamente quando a vasodilatação seria mais necessária.^{24,25}

III - TESTES DIAGNÓSTICOS DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O conhecimento do papel central do endotélio na doença aterosclerótica provocou um interesse crescente no desenvolvimento de testes capazes de avaliar a função endotelial, o que resultou em novos conhecimentos fisiopatológicos e na oportunidade de detectar o dano vascular precoce .

Do ponto de vista ideal estes testes devem ser seguros, não-invasivos, reproduzíveis, de baixo custo e com uma padronização bem definida. Devem detectar estágios subclínicos da doença vascular e fornecer informações prognósticas que auxiliem na estratificação de risco do indivíduo.⁴ Nenhum teste isolado reúne todas estas propriedades e é preciso analisar em conjunto as informações epidemiológicas, clínicas, os novos marcadores inflamatórios e os exames que avaliam a FE para o entendimento de uma doença complexa e de evolução muito variável.

Os métodos mais utilizados mensuram a vasodilatação dependente da secreção de ON em resposta a estímulos farmacológicos ou alterações do fluxo sanguíneo. Embora esta seja apenas uma das múltiplas funções do endotélio, a liberação de ON é particularmente importante por sua interação com as plaquetas, monócitos e células musculares lisas.²²

A maior parte dos estudos tem avaliado a função endotelial em dois territórios vasculares: a artéria braquial e a circulação coronariana. A Ach é o agente mais frequentemente empregado. Outros agonistas da vasodilatação mediada pelo endotélio empregados são o estresse mental ²⁴, a exposição ao frio através na imersão do antebraço em um balde com gelo e o exercício físico.²⁵ Estes dois últimos estímulos estão associados à liberação de catecolaminas, cuja ação vasoconstritora está exacerbada na presença de DE.

A vasodilatação mediada pelo endotélio pode ser mensurada de formas diferentes. Na circulação coronariana o método empregado é a angiografia quantitativa - preferencialmente na forma computadorizada, com a medida do diâmetro da artéria coronária. Na circulação periférica o método mais utilizado é o ultra-som vascular com a medida do diâmetro da artéria braquial. A pletismografia do antebraço ou a medida do fluxo na artéria braquial com o Doppler vascular também podem ser aplicados para avaliação da vasodilatação na microcirculação.¹⁸

Vários indicadores da DE e da inflamação vascular vêm sendo estudados nos últimos anos. É possível a dosagem sérica de marcadores inflamatórios como a PCR, endotelina, bradicinina, prostaglandinas, fator de Von Willebrand, ativador do plasminogênio tecidual e moléculas de adesão celular. A ativação do endotélio leva à expressão das ICAMs e VCAMs, importantes no processo de quimiotaxia, adesão e migração dos leucócitos para a região subintimal do vaso. Existem dosagens comerciais disponíveis para algumas delas como E-seletina, ICAM1, VCAM1 e P-seletina. Níveis elevados das moléculas de adesão celular estão associados aos fatores de risco cardiovascular e podem prever a ocorrência de doença cardiovascular.⁴ A dosagem da PCR de alta sensibilidade merece destaque porque está melhor estudada. O nível sérico da PCR é um preditor forte e independente de DE²⁶ e da ocorrência de eventos adversos como insuficiência cardíaca, AVC, insuficiência arterial periférica e óbito de causa cardiovascular.²⁷ À exceção da dosagem da PCR ultra-sensível, estes testes têm uma metodologia difícil e dispendiosa. Além disto, diferentes condições clínicas podem alterar o nível sérico destes marcadores, e por isto estes exames permanecem restritos a um contexto de pesquisa.^{4,26,28}

III.1 - Avaliação invasiva da função endotelial: testes na circulação coronariana

A avaliação da função endotelial na circulação coronariana foi realizada pela primeira vez em 1986 por Ludmer e cols.¹⁰ O diâmetro da artéria foi mensurado através da angiografia quantitativa antes e após a infusão intracoronária de Ach. Em artérias normais a Ach estimula a liberação de ON pelo endotélio, com conseqüente vasodilatação. Quando há DE é observado um efeito paradoxal, com vasoconstrição por ação direta da droga na musculatura lisa do vaso. O emprego do *Doppler flow wire* com a medida da reserva de fluxo coronariano pode agregar informações à simples medida do diâmetro do vaso.

Outros estímulos utilizados no laboratório de hemodinâmica incluem a administração intracoronária de papaverina e a imersão da mão e antebraço do paciente em água gelada. Em ambos os casos haverá vasodilatação se o endotélio estiver funcionalmente íntegro.⁴ Os testes intracoronários têm um caráter invasivo e são realizados apenas em pacientes submetidos à coronariografia por motivos clínicos, o que os torna inadequados para o rastreamento da DE e impede a sua aplicação em crianças ou adultos sem manifestações clínicas de DAC.

A pletismografia venosa avalia o aumento do fluxo sanguíneo no antebraço em resposta à administração intra-arterial de agonistas da vasodilatação endotelial como Ach ou metacolina. A necessidade de canulação da artéria limita o emprego deste método e há dificuldades na padronização do exame, com o emprego de protocolos distintos e prejuízo na comparação dos resultados.^{4,16}

III.2 - Avaliação não invasiva da função endotelial em artérias sistêmicas

A vasodilatação em resposta ao aumento no fluxo sanguíneo regional tem sido utilizada como um indicador da FE preservada. As primeiras observações quanto à

influência da isquemia no diâmetro da artéria braquial foram feitas por Sinoway e cols²⁹ quando avaliaram 11 indivíduos jovens e hígidos. Estes autores observaram que havia um gradiente dose-resposta entre o tempo de isquemia provocada e o grau de vasodilatação.

Em 1992 Celemajer e cols descreveram a técnica de diagnóstico não invasivo da disfunção endotelial em artéria braquial e femoral de crianças e adultos jovens sem fatores de risco para dano vascular.¹¹ No teste de reatividade da artéria braquial (BART) o diâmetro do vaso é mensurado através do ultra-som vascular no estado basal e após isquemia do membro provocada pela insuflação de um manguito de pressão a 200 mmHg durante 5 minutos, no antebraço. Após a desinsuflação do manguito há hiperemia reativa, com estímulo à produção de ON pelo endotélio. A DE é mensurada como o percentual de dilatação da artéria mediado pelo fluxo (%DMF). A seguir é necessária a administração da nitroglicerina sublingual, que tem ação direta nas CML, para demonstrar que o processo de vasodilatação independente do endotélio encontra-se íntegro.

A resposta da artéria braquial à hiperemia reativa tem se mostrado um método reprodutível, relacionado à liberação de ON e com boa correlação com a FE coronariana. O processo de dano funcional ao endotélio parece ser sistêmico e não restrito às artérias coronárias.^{12,30-32}

Como teste não-invasivo e suficientemente estudado, o BART se tornou o exame mais frequentemente utilizado no diagnóstico da DE. Entretanto, sua realização requer um profissional especializado, equipamento de alto custo e um cuidado para que seja minimizada a interferência de diversos fatores como medicamentos, exercício físico, alimentação, ingestão de cafeína e temperatura ambiente. Em 2001 a *International BART Task Force* publicou uma diretriz para a realização do teste com ênfase na

metodologia adequada³³ e atualmente há programas computadorizados que permitem a medição contínua do diâmetro arterial e do fluxo, com a construção de algoritmos apropriados, o que pode facilitar a padronização do teste.⁴

Mais recentemente, um novo método de avaliação da função endotelial foi proposto, baseado na avaliação da amplitude da onda de pulso arterial digital.³⁴⁻³⁶ O método, também chamado de tonometria arterial periférica, consiste na avaliação das mudanças de volume digital que acompanham as ondas de pulso, a partir de sondas digitais. As sondas são colocadas em um dedo de cada mão para registro contínuo do sinal da tonometria. Um manguito de esfignomanômetro é colocado em um dos braços (braço de estudo), enquanto o outro membro superior serve de controle. Após um período de equilíbrio de 10 minutos, o manguito é insuflado em pressão suprasistólica por cinco minutos. O manguito é então desinsuflado, com registro da tonometria por mais 10 minutos. O índice obtido (PAT-RH) é a razão entre a amplitude do sinal por um minuto após a deflação do manguito dividido pela amplitude média do sinal em 3,5 minutos antes da insuflação (linha de base), normalizado para o braço contralateral (de controle). Um índice menor que 1,35 tem a sensibilidade de 80% e a especificidade de 85% para a disfunção endotelial coronariana, medida de maneira invasiva, com área sob a curva ROC de 0,84.³⁶

IV - IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A principal consequência da DE é a isquemia miocárdica em suas diversas formas de apresentação: angina estável, isquemia silenciosa, angina instável, IAM, arritmias, miocardiopatia isquêmica e morte súbita.

O estudo da DAC em suas fases iniciais, subclínicas, trouxe informações fisiopatológicas importantes. Ao paradigma anatômico, antes hegemônico, agregaram-se novos aspectos funcionais que podem, no futuro, orientar uma abordagem preventiva e terapêutica mais custo-efetiva.

A importância da DE como preditor independente de eventos cardiovasculares foi bem demonstrada por Schächinger e cols.³⁷ quando avaliaram 147 pacientes submetidos à coronariografia. A vasodilatação mediada pelo endotélio foi testada após a injeção de Ach, adenosina ou imersão da mão do paciente em água gelada por noventa segundos (*cold pressor test*). Após tempo médio de seguimento de 7,7 anos, a incidência de eventos cardiovasculares adversos foi significativamente maior no grupo com resposta vasodilatadora diminuída. O impacto prognóstico da DE se manteve após o ajuste para fatores de risco cardiovascular conhecidos ou para a presença e gravidade da DAC documentada à coronariografia. Halcox e colaboradores publicaram em 2002 estudo sobre o impacto da DE avaliada pelo teste da Ach em 308 pacientes.³⁸ A análise multivariada demonstrou que idade, presença de DAC à coronariografia, índice de massa corpórea e a presença de DE foram preditores independentes de menor sobrevida livre de eventos cardíacos adversos. Gokce e cols.³⁹ estudaram o impacto prognóstico da DE na ocorrência de eventos cardiovasculares após cirurgia vascular. O BART foi realizado no pré-operatório em 187 pacientes que foram acompanhados por um período de 30 dias após a intervenção cirúrgica. O % DMF foi significativamente menor nos pacientes que apresentaram algum evento cardiovascular, incluindo elevação de

troponina I. Chan e cols.⁴⁰ avaliaram a FE através do BART e a presença de aterosclerose nas artérias carótidas em 152 pacientes portadores de doença coronariana com acompanhamento clínico médio de 34 ± 10 meses. A análise multivariada identificou o %DMF e a área de placa em carótida como preditores independentes de eventos cardíacos adversos. De modo interessante estes autores notaram que pacientes com os maiores valores de DMF apresentaram menor taxa de eventos, mesmo na presença de maior área de placa em carótida e sugeriram que o BART talvez ofereça uma avaliação do dano vascular em curso, enquanto as alterações em carótida refletiriam um dano morfológico estabelecido em decorrência da exposição a fatores de risco pregressos, não necessariamente atuantes no momento da avaliação. Fichtlscherer e cols.⁴¹ estudaram o valor prognóstico da DE empregando a pletismografia de oclusão venosa no antebraço após a injeção de Ach em 198 pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda. A presença de DE foi um preditor independente de eventos cardiovasculares adversos (óbito por causa cardiovascular, IAM não-fatal e AVC).

O valor prognóstico da DE parece claro e reproduzível em situações clínicas diversas, de modo independente do teste empregado, se invasivo ou não- invasivo.

Os estudos multicêntricos que avaliaram o impacto das drogas redutoras do colesterol – as estatinas – em pacientes portadores de DAC demonstraram sua eficácia na redução da isquemia e no aumento da sobrevida destes pacientes, com menor risco de eventos como infarto agudo do miocárdio e morte súbita.^{42,43} A magnitude destes benefícios contrastou com a modesta regressão da placa à angiografia,^{44,45} e portanto o mecanismo envolvido deve ser funcional e não anatômico. Além de uma possível estabilização da placa através da redução de seu conteúdo lipídico, estes benefícios podem estar relacionados ao efeito destas drogas sobre a FE. As estatinas promovem

uma reversão da DE com normalização da resposta vasodilatadora à injeção de Ach e isto pode resultar em menos isquemia miocárdica e menor número de eventos cardiovasculares adversos.⁴⁶

A estimativa de risco cardiovascular está se tornando cada vez mais complexa à medida que novos marcadores bioquímicos e métodos de imagem sensíveis permitem a detecção da doença em suas fases iniciais. Os conceitos de prevenção primária e secundária parecem menos nítidos hoje. Apesar disso, o emprego clínico destes métodos não está recomendado. Estudos de coorte envolvendo amostras maiores são necessários para que se avalie o papel destes métodos na estratificação de risco. É preciso considerar o elevado custo financeiro de uma estratégia de estratificação de risco que incluísse testes para a DE, já que a doença aterosclerótica tem prevalência elevada e os fatores de risco são múltiplos e com prevalência ainda maior na população geral.

Considerando a DE como um evento precoce na aterogênese, e o TE como um método apropriado para o diagnóstico da DAC em estágios avançados, quando a placa se torna obstrutiva, partimos da hipótese de que o BART e as alterações do segmento ST durante o esforço apresentem resultados distintos numa mesma amostra de pacientes.

V - OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a FE através do BART e a resposta do segmento ST durante o teste ergométrico em pacientes com um largo espectro de DAC definida pela coronariografia.

VI - METODOLOGIA

A amostra foi constituída por 62 pacientes em um estudo transversal, recrutados em dois centros, nos laboratórios de Hemodinâmica dos Hospitais Felício Rocho e Socor, em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de março de 2002 a março de 2003. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento esclarecido (anexo I, página 45), e o estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (anexo II, página 47).

A solicitação da coronariografia foi feita sempre pelo médico assistente do paciente, indicada para esclarecimento de dor torácica ou isquemia comprovada em um método funcional (teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse). Após a realização da coronariografia os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais para preenchimento do protocolo da pesquisa, com especial atenção ao quadro clínico e à presença dos fatores de risco para doença coronariana (anexo III, página 48).

A definição dos fatores de risco foi feita à semelhança de estudos anteriores.¹⁵ Tabagismo foi definido como hábito de fumar nos últimos 03 meses. Dislipidemia foi definida como níveis séricos de colesterol LDL superiores a 160 mg% e herança para DAC como a presença de pelo menos um familiar em primeiro grau com diagnóstico da doença ou morte súbita numa idade inferior a 55 anos no caso do sexo masculino e 65 anos no caso do sexo feminino. HAS foi considerada segundo informação do paciente ou uso de medicação anti-hipertensiva. A presença do diabete melito foi definida segundo informação do paciente, uso de hipoglicemiante oral e/ou insulina ou através de valores de glicemia de jejum (mínimo de dois valores superiores a 126 mg% ou um valor superior a 200 mg%).

Os pacientes foram encaminhados ao laboratório vascular no Ecograf, núcleo de medicina diagnóstica em Belo Horizonte, para realização do BART segundo protocolo pré-definido (anexo IV, página 50).

VI.1 - Seleção de pacientes

Os pacientes foram selecionados consecutivamente logo após a realização de coronariografia eletiva, desde que concordassem em participar do estudo e após a assinatura do termo de consentimento esclarecido.

Os critérios de exclusão empregados foram:

- Diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda (angina instável ou IAM) nos sete dias anteriores à realização da coronariografia;
- Evidência clínica ou laboratorial de qualquer doença crônica como: hepatopatia, valvopatias, insuficiência cardíaca, doenças da tireóide, insuficiência renal crônica com creatinina sérica ≥ 2.0 mg%, doenças do tecido conjuntivo e neoplasias.

Os critérios de exclusão foram baseados no conhecimento de que a função endotelial está alterada em muitas das doenças crônicas que não a própria DAC, evitando-se, assim, a ocorrência de fatores de confusão.¹⁵

VI.2 - Procedimentos específicos

Coronariografia e ventriculografia esquerda

A angiografia coronária foi realizada em equipamento Phillips Integris H3000, utilizando-se as projeções habituais para definição da anatomia coronariana. A análise dos filmes foi feita por dois cardiologistas intervencionistas independentes e

cegos em relação aos dados clínicos e do BART (anexo V, página 51). Em caso de divergência foi feita nova análise por um terceiro observador. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a presença e gravidade das lesões ateroscleróticas:

- grupo 1- G1: coronárias normais;
- grupo 2- G2: coronárias com lesões não obstrutivas, com grau de estenose < 70%;
- grupo 3- G3: DAC obstrutiva, com grau de estenose $\geq 70\%$.

Teste de reatividade da artéria braquial - BART

A avaliação da FE foi feita através do teste de reatividade da artéria braquial – BART, conforme metodologia descrita por Celermajer e cols ¹¹. Medicamentos como bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos e inibidores da enzima conversora de angiotensina foram suspensos 24 horas antes da realização do teste e os beta-bloqueadores suspensos 48 horas antes. Os testes foram realizados no período da manhã, entre 08:00 e 12:00h, após jejum mínimo de 8 horas. Todos os testes foram realizados por um mesmo examinador com experiência em ultrassonografia vascular e cego em relação aos dados clínicos e angiográficos. Foi utilizado equipamento ASPEN (Acuson, Mountain View, Califórnia-USA), com transdutor linear a uma frequência de 7.0 MHz.

O paciente foi mantido em decúbito dorsal por 10 minutos antes do teste. Com o transdutor posicionado 2 a 15 cm acima da fossa cubital foi realizada a medida do diâmetro transversal da artéria braquial (em mm) em condições basais. Em seguida foi feita a insuflação de um manguito pneumático posicionado 5 cm abaixo da fossa

cubital, a 250 mmHg, durante 5 minutos, para produzir isquemia distal com estímulo à secreção de ON pelo endotélio. Sessenta segundos após a desinsuflação do manguito foram realizadas novas imagens com medida do diâmetro da a. braquial no estado de hiperemia reativa. Após 15 minutos de espera para que o vaso retornasse às suas condições basais foi feita a administração de nitroglicerina sublingual spray (400mcg) e novo registro do diâmetro arterial quatro minutos após. Todas as medidas foram feitas em diástole e foi obtido o valor médio de quatro medidas em cada situação. A variação do diâmetro arterial no repouso e após hiperemia reativa foi expressa como percentual de dilatação mediada pelo fluxo (%DMF), variável que define a DE.

Teste ergométrico

O teste foi realizado em esteira, num prazo máximo de seis meses anteriormente à coronariografia ou após a mesma, utilizando-se o protocolo considerado mais apropriado a cada caso (Bruce ou Bruce modificado). O teste foi definido como isquêmico quando houve infradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm no ponto J com morfologia retificada ou descendente e ≥ 1.5 mm no ponto Y com morfologia ascendente.

VI.3 - Análise estatística

Foi feita a análise descritiva das variáveis discretas e contínuas nos 3 grupos, com a realização, para cada variável, do teste de Shapiro-Wilk para avaliação da presença ou não de distribuição normal, e de Bartlett para avaliação da homogeneidade das variâncias. A comparação entre os grupos foi feita através da ANOVA para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis discretas. Para a comparação de médias e proporções foi utilizada a correção de Bonferroni. O percentual de dilatação mediada pelo fluxo (%DMF) foi definido como variável de desfecho

(dependente), considerando-se variável independente (preditora) a presença ou não de lesão aterosclerótica coronariana, assim como co-variáveis significativas: gravidade da lesão aterosclerótica, função ventricular esquerda, idade, sexo e presença de fatores de risco. Quando necessário foram realizadas transformações matemáticas adequadas para a realização do estudo da análise de variância, com comparação de médias pelo método de Fisher e ajuste para co-variáveis. A avaliação da acuidade do BART no diagnóstico da DAC foi feita por curva ROC, calculando-se a área sob a curva.

Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

VII - RESULTADOS

Foram avaliados 62 pacientes, sendo 19 deles no G1 (coronárias normais), 17 no G2 (LA < 70%) e 26 no G3 (LA ≥ 70%). O índice de concordância entre os observadores que analisaram a coronariografia foi avaliado pelo método Kappa, com valor de 81,1 ± 8,5%. As características demográficas estão descritas na tabela II. Houve predomínio do sexo masculino nos grupos 2 e 3 (26.3 vs 58.8 vs 73.1%, p=0.007) e uma tendência a maior média de idade nestes grupos (54.1 ± 6.6 vs 59.2 ± 8.8 vs 61.3 ± 9.7 anos, p=0.025), mas estes fatores não se correlacionaram com o %DMF. Os três grupos foram semelhantes quanto à distribuição dos fatores de risco cardiovascular (HAS, diabete melito, dislipidemia, tabagismo e história de DAC na família). Um maior percentual de pacientes no grupo 3, com DAC obstrutiva, apresentou história de pelo menos um evento coronariano prévio (IAM, intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica): 0 vs 11.8 vs 42.3%, p=0.001. Em relação aos sintomas, a dor torácica atípica foi significativamente mais prevalente nos grupos 1 e 2, sem DAC obstrutiva (63.2 vs 76.5 vs 23.1%, p=0.001). A angina estável, entretanto, foi mais prevalente no grupo 3 (10.5 vs 5.9 vs 46.2%, p=0.003).

Tabela II. Fatores de risco para doença arterial coronariana, por grupo.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p	
	(n=19)	(n=17)	(n=26)		
Idade (anos)	54.1 ± 6.6	59.2 ± 8.8	61.3 ± 9.7	0.025	1 < 2 = 3
Sexo (% masculino)	26.3	58.8	73.1	0.007	1 < 2 = 3
Hipertensão (%)	84.2	82.4	84.6	0.98	
Diabete melito (%)	0	17.6	26.9	0.078	
Dislipidemia (%)	21.1	29.4	34.6	0.84	
Tabagismo (%)	5.3	17.6	3.8	0.23	
Dor atípica (%)	63.2	76.5	23.1	0.001	1 = 2 > 3
Angina estável (%)	10.5	5.9	46.2	0.003	1 = 2 < 3
Evento coronariano prévio (%)	0	11.8	42.3	0.001	1 = 2 < 3

Os resultados do BART e do teste ergométrico estão na tabela III. Em relação à variável mais importante no BART, o % DMF, a média dos valores foi de $9.0 \pm 5.8\%$ no grupo 1, $4.5 \pm 3.6\%$ no grupo 2 e 4.9 ± 3.6 no grupo 3 ($p=0.003$). A DE foi definida, através da curva ROC, como um %DMF < 7.0% (com área sob a curva = 0.72 ± 0.06) (figura 1). Se considerarmos a disfunção endotelial como uma variável binária, houve uma frequência de 31.6% no grupo 1, 76.1% no grupo 2 e 73.1% no grupo 3, com $p=0.006$. Estes valores demonstram que a DE teve alta prevalência nesta amostra selecionada de pacientes, com valores significativamente mais alterados nos grupos com algum grau de DAC em relação ao grupo com coronárias angiograficamente normais. Após a administração de nitroglicerina o %DMF foi de 12.1 ± 4.0 , 11.2 ± 4.6 e $8.5 \pm 3.5\%$ nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente, com $p=0.011$.

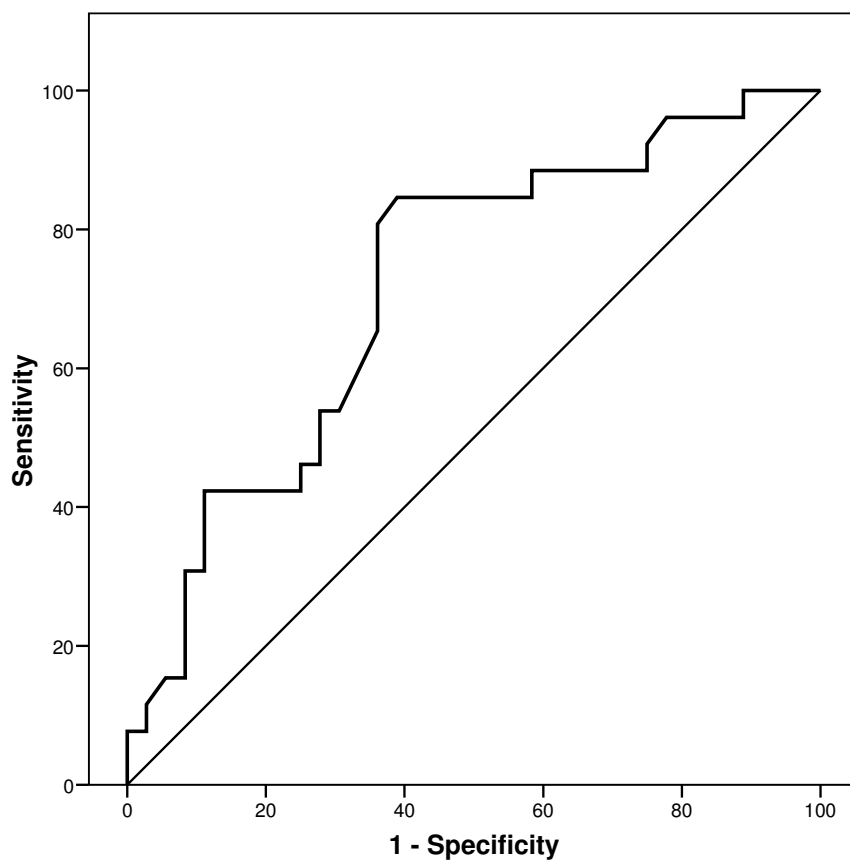
O teste ergométrico foi realizado em 54 pacientes. Em sete pacientes o exame não pôde ser feito em virtude de alguma limitação motora e em um paciente a presença de bloqueio do ramo esquerdo ao ECG basal tornou inapropriada a realização do teste. Houve maior frequência de resposta isquêmica do segmento ST no G3, com DAC obstrutiva (40.0 vs 40.0 vs 70.8%, $p=0.048$). Em relação às outras variáveis do TE como presença de sintomas, resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o esforço, capacidade funcional ou arritmias não houve diferença significativa entre os três grupos.

Tabela III. Resultados do teste de reatividade da artéria braquial e do teste ergométrico, por grupo.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p	
%DMF	9.0 ± 5.8	4.5 ± 3.6	4.9 ± 3.6	0.003	1 > 2 = 3
%DMN	12.1 ± 4.0	11.2 ± 4.6	8.5 ± 3.5	0.011	1 = 2 > 3
Disfunção endotelial (%)	31.6	76.1	73.1	0.006	1 < 2 = 3
Teste ergométrico anormal	40.0	40.0	70.8	0.048	1 = 2 < 3

DMF = dilatação mediada pelo fluxo; DMN = dilatação mediada pela nitroglicerina.

Figura 1. Avaliação da acuidade do teste de reatividade da artéria braquial no reconhecimento da doença arterial coronariana através da curva ROC.



A área sob a curva foi de 0.72 ± 0.06 e a disfunção endotelial foi definida como $\%DMF < 7,0$.

VIII - DISCUSSÃO

A avaliação de métodos diagnósticos na DAC é objeto de um grande número de estudos e diretrizes, o que se explica pela importância da doença em todo o mundo. Do ponto de vista da assistência clínica, as estratégias diagnósticas propostas têm como objetivo principal detectar a doença em sua forma avançada, obstrutiva, capaz de causar sintomas ou isquemia em um teste provocativo. Com vários métodos complementares disponíveis, uma estratégia diagnóstica que não esteja amparada nas melhores evidências pode determinar custos desnecessariamente altos, incompatíveis com a disponibilidade dos recursos públicos ou privados. Métodos simples como uma história clínica detalhada e a realização de um teste provocativo, na maioria das vezes o teste ergométrico, esclarecem o diagnóstico na maior parte dos casos.

A realização de testes para a detecção do dano vascular precoce permitiu, a partir da década de 90, um melhor entendimento da doença aterosclerótica em suas fases iniciais e de um ponto de vista funcional, não somente anatômico.

Poucos trabalhos confrontaram métodos de valor estabelecido no diagnóstico da DAC com os novos testes que procuram identificar a disfunção endotelial ou a resposta inflamatória presentes na aterosclerose.^{13,15,22}

Neste estudo avaliamos pacientes com amplo espectro de DAC através de dois teste diagnósticos: o teste ergométrico, método de rastreamento simples, de baixo custo e de valor clínico reconhecido e o BART, amplamente empregado na avaliação da função endotelial num contexto de pesquisa, mas com um papel na prática clínica ainda indefinido.

As diferenças observadas em algumas características demográficas e clínicas entre os três grupos são inerentes à metodologia do estudo: como os pacientes foram alocados a partir da gravidade das lesões à coronariografia, observamos maior média de idade e maior prevalência do sexo masculino nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo controle, já que estas características compõem o perfil epidemiológico da própria DAC, doença de caráter degenerativo mais comum no sexo masculino. É interessante notar o achado de maior prevalência da dor torácica atípica nos grupos 1 e 2, sem DAC obstrutiva e da angina estável nos pacientes do grupo 3, com DAC obstrutiva, o que reforça o valor da história clínica como um importante recurso diagnóstico na DAC. Desde a década de 70, com o trabalho pioneiro de Diamond e Forrester, ficou demonstrado o valor das características da dor, sexo e idade para estimativa da probabilidade pré-teste de doença obstrutiva.⁴⁷ A probabilidade pré-teste pode variar de 2% em uma mulher jovem (30 a 39 anos) com dor torácica não anginosa a 96% em um homem de 60 a 69 anos com dor típica, anginosa.⁴⁸

Nesta amostra de pacientes com graus variáveis de obstrução coronariana, a função endotelial mostrou-se significativamente alterada nos grupos 2 e 3 (%DMF de 4,4 e 4,7%, respectivamente), com a média dos valores bem inferior ao ponto de corte de 7.0% definido através da curva ROC, confirmando a hipótese de que a disfunção endotelial está presente desde os estágios iniciais da DAC, independente da gravidade da lesão aterosclerótica. O BART conseguiu, em nossa amostra, discriminar pacientes com qualquer grau de DAC, já que os valores de %DMF são menores nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo controle (%DMF = 9.0%), mas são muito semelhantes entre si, sugerindo que o teste não é capaz de discriminar a gravidade da lesão aterosclerótica à angiografia.

Embora a média do %DMF no grupo 1, com coronárias normais, foi de 9.0%, bem superior ao encontrado nos grupos 2 e 3, cerca de um terço dos pacientes deste grupo apresentaram disfunção endotelial quando consideramos a DE como variável binária com ponto de corte em 7.0%. Este achado está em acordo com o trabalho pioneiro de Celermajer e cols, publicado em 1992¹¹. Estes autores estudaram 100 indivíduos: cinquenta sem fatores de risco cardiovascular (grupo controle), 20 tabagistas, 10 crianças com dislipidemia familiar e 20 pacientes com DAC definida pela história pregressa de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea. Houve redução significativa do %DMF nas 10 crianças com dislipidemia familiar, quando comparadas a um grupo controle de 16 crianças sem fatores de risco (9.0 vs 0.0%, $p < 0.001$). O mesmo foi observado nos tabagistas e portadores de DAC em relação ao grupo controle, com % DMF de 4.0 vs 0.0 vs 11.0%, respectivamente, com $p < 0.001$. Como a função endotelial esteve alterada em adultos e crianças com fatores de risco, estes autores formularam a hipótese da disfunção endotelial como um evento precoce na aterogênese, antes da presença de uma placa aterosclerótica, evidência anatômica da doença. Em 2005 Witte e cols. realizaram uma meta-análise que incluiu 211 trabalhos, organizando os dados em 399 populações estratificadas pelo risco cardiovascular através do escore de Framingham. Houve estreita correlação entre o %DMF e os principais fatores de risco cardiovascular em uma população de baixo risco global para DAC.⁴⁹ Estes achados sugerem que os resultados do BART podem agregar informações à estratificação de risco convencional.

A amostra do presente estudo é muito selecionada, uma vez que foram incluídos apenas pacientes encaminhados à coronariografia, em sua grande maioria com fatores de risco para dano vascular e/ou com sintomas de DAC. O conceito atual é de que a DE representa um estágio muito precoce da aterosclerose e em pacientes mais idosos e com

fatores de risco seria de se esperar um BART alterado mesmo na presença de artérias coronárias angiograficamente normais. Deste modo o grupo 1 não pode ser considerado como um grupo controle ideal no que diz respeito à DE, onde o mais adequado seria estudar pacientes jovens e sem fatores de risco cardiovascular.

O BART vem sendo empregado em muitos estudos transversais com critérios de inclusão distintos, onde são selecionados desde pacientes jovens, assintomáticos, com ou sem fatores de risco, até pacientes portadores de doença arterial periférica ou com suspeita clínica de DAC.^{11,15,39,50} Com amostras muito heterogêneas, na maior parte dos casos constituída de pacientes de risco ou portadores da doença aterosclerótica, e na ausência de um estudo em larga escala de base comunitária, fica difícil definir o desempenho do método como teste diagnóstico. Ainda não há consenso quanto a um valor de referência para o %DMF que definiria a DE. Em uma metanálise de estudos envolvendo o emprego do BART, o %DMF em pacientes saudáveis variou de 0,2 a 19,2% e em coronariopatas de -1,3 a 14,0%.⁵¹ Na maior parte dos estudos o teste é descrito em grupos diferentes de pacientes, com valores que são comparados entre si, sem uma preocupação em se definir a presença ou não da DE a partir de determinado percentual de DMF. Em 2001 a *International BART Task Force* publicou uma diretriz para a realização do teste com orientações a respeito da metodologia adequada, mas sem trazer um valor de %DMF que definisse a DE.³³ Schroeder e cols¹⁵ estudaram o desempenho diagnóstico do BART em relação ao TE e à cintilografia miocárdica em 122 pacientes com largo espectro de DAC e encontraram um valor de %DMF $\leq 4,5\%$ como o melhor ponto de corte para a predição de DAC. O valor que obtivemos de 7,0% está mais próximo do encontrado por Jambrik e cols quando realizaram o BART em 198 pacientes hospitalizados, submetidos à coronariografia e encontraram, através da

curva ROC, um %DMF $\leq 8,8$ como um bom ponto de corte, com sensibilidade de 90% e especificidade de 37%.⁵²

Não houve correlação entre o %DMF e o grau de estenose das lesões ateroscleróticas, como também demonstrado por Enderle e cols,⁵³ que realizaram o BART em 122 pacientes encaminhados para a coronariografia. O %DMF foi menor nos grupos com qualquer grau de DAC, quando comparado ao grupo controle, com coronárias normais, mas não houve diferença entre o %DMF entre os grupos com doença estratificada como leve (grau de estenose $< 50\%$) e um, dois ou três vasos acometidos por alguma lesão com grau de estenose $\geq 50\%$. A correlação entre DE e gravidade das lesões ateroscleróticas foi investigada por nosso grupo em outro estudo, publicado em 2006, envolvendo 42 pacientes portadores de DAC, onde foram avaliados o %DMF e o espessamento médio-intimal (EMI) da carótida. O %DMF na amostra foi de $4.7 \pm 3.6\%$ e o EMI foi de 1.08 ± 0.23 mm, com coeficiente de Spearman de -0.315, $p = 0.042$, mostrando que menores valores de %DMF se correlacionaram a um maior EMI. Entretanto, não houve correlação de nenhum dos dois testes com a gravidade das lesões demonstradas à coronariografia.⁵⁴

Resultados diferentes foram observados por Neunteufl e cols.¹⁴ quando estudaram o %DMF em 74 pacientes submetidos à coronariografia, divididos em três grupos: DAC com pelo menos uma lesão com grau de estenose $\geq 30\%$, coronárias normais e um terceiro grupo composto de 14 indivíduos jovens e saudáveis que foi considerado como controle. O BART foi capaz de discriminar pacientes com maior gravidade da DAC, já que observou-se um menor % DMF no grupo com DAC em relação ao grupo sem DAC (5.7 vs 12.6%, $p < 0.0001$) e em relação ao grupo controle (5.7 vs 15.7, $p < 0.00001$). Outros autores confrontaram o BART com os métodos funcionais que avaliam a perfusão miocárdica. Houve boa correlação entre o %DMF e

as alterações à cintilografia com PET e entre o %DMF e a redução da reserva de fluxo coronariano ao ecodoppler.^{55, 56}

Diferenças demográficas como o percentual de pacientes sintomáticos, diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos ou tabagistas e diferentes critérios empregados para definir a gravidade da DAC podem ser responsáveis por estes resultados discrepantes. Uma limitação do nosso estudo e da maior parte dos trabalhos citados é que a gravidade da DAC foi estabelecida através da análise subjetiva da coronariografia. A angiografia coronária quantitativa computadorizada permitiria uma avaliação mais objetiva e uma comparação entre os estudos. Outra questão relevante é que a coronariografia foi utilizada neste estudo e pelos demais autores como o padrão-ouro na definição da DAC. Este conceito vem sendo discutido após a introdução do ultra-som intra-coronariano, método de maior sensibilidade e onde parâmetros como a área da placa aterosclerótica fornecem uma melhor avaliação da gravidade da lesão. Entretanto, o BART detecta alterações que antecedem a formação da placa e é possível que por isto nossos dados não tenham demonstrado clara correlação entre a DE e o grau de obstrução coronariana.

Em relação à vasodilatação endotélio-independente mediada pela nitroglicerina observamos, como esperado, um %DMF maior do que na vasodilatação mediada pelo endotélio, mas houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos, com menor resposta à nitroglicerina no grupo com DAC obstrutiva. Resultados semelhantes foram descritos na literatura, e é possível que na DAC mais avançada exista alguma disfunção que se estenda às CML ou que o próprio enrijecimento da parede arterial explique uma menor vasodilatação independente do endotélio.^{14,49}

O comportamento do TE é distinto, já que a resposta isquêmica do segmento ST esteve relacionada à gravidade da lesão aterosclerótica coronariana. A diferença

significativa observada na resposta isquêmica, mais freqüente no grupo 3, está em acordo com o conceito estabelecido de que usualmente apenas as lesões com grau de estenose $\geq 70\%$ podem causar isquemia durante os teste provocativos.

No estudo já mencionado de Pálinkás e cols¹³, foram avaliados 68 pacientes com dor torácica submetidos à coronariografia e a DAC foi definida pela presença de pelo menos uma lesão com grau de estenose $\geq 50\%$. Os pacientes realizaram o BART e o ecocardiograma de estresse com dobutamina. Um $\%DMF < 5.0\%$ foi considerado diagnóstico da DE, presente em 78% dos casos. A DE esteve relacionada ao infradesnívelamento do segmento ST durante o ecocardiograma de estresse, resultado diferente do que observamos em nosso estudo. Não houve correlação do $\%DMF$ com as alterações de motilidade da parede ventricular, a gravidade ou extensão da DAC. Em pacientes com dor torácica, sem alterações da motilidade, mas com alterações do segmento ST e coronárias angiograficamente normais, há a possibilidade de um resultado falso positivo do ecocardiograma de estresse. Este estudo, ao demonstrar uma correlação entre as alterações do ECG e a presença de DE, propõe uma mudança neste conceito. Um resultado como citado acima seria não um falso-positivo, mas sim um indicativo da presença de DE.

A despeito do conhecimento acumulado nos últimos anos, é difícil definir a importância clínica das informações trazidas pela avaliação da FE, como discutido em revisão publicada recentemente.⁵⁷

IX - CONCLUSÃO

No presente estudo, a avaliação não-invasiva da função endotelial e a análise do segmento ST durante o teste ergométrico apresentaram comportamentos distintos nos grupos com e sem DAC obstrutiva. Os dados obtidos sugerem que o BART e o TE são testes que avaliam estágios diferentes da doença e trazem informações distintas, complementares.

Estudos com maior amostra de pacientes e diferentes critérios de seleção podem trazer, nos próximos anos, algumas respostas como: quando indicar o teste, qual o seu papel na avaliação do risco cardiovascular global do paciente, que valor de %DMF define a DE e, mais importante, se estratégias agressivas de prevenção de eventos cardiovasculares devem ser indicadas para os pacientes com disfunção endotelial.

X - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ et al. ST- segment- elevation myocardial infarction: Clinical presentation, diagnostic evaluation and medical management, In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA ed. Hurst's The Heart 11th ed. McGraw-Hill, 2004; 1277-1278.
- 2- Gontijo RV. Comparação da Adequação das Indicações de Cinecoronariografias Diagnósticas eletivas entre os Sistemas de Saúde Público e Privado no Estado de Minas Gerais. Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. Belo Horizonte, 2006.
- 3- Falk E, Shah PK, Fuster V, Selwyn A. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA eds. Hurst's The Heart 11th ed. McGraw-Hill 2004: 1123-1139.
- 4- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. Testing and Clinical Relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-1295.
- 5- Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP et al. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-47.
- 6- Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res* 1977; 11: 323-344.
- 7- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
- 8- Di Corleto PE, Gimbrone MA Jr . Vascular Endothelium, In Fuster V, Ross R, Topol EJ. ed. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York; 1996: 387-399.

- 9- Celermajer DS. Endothelium Dysfunction: Does it Matter? Is It Reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325-333.
- 10- Ludmer PL and cols. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
- 11- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111-1115.
- 12- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relationship of endothelium function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241.
- 13- Pálincás A, Tóth E, Amyot R, Rigo F, Venneri L, Picano E. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1587-1595.
- 14- Neunteufel T, Katzenschlager R, Hassan A et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129:111-118.
- 15- Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive Determination of Endothelium-Mediated Vasodilation as a Screening Test for Coronary Artery Disease: Pilot Study to Assess the Predictive Value Comparison with Angina Pectoris, Exercise Electrocardiography, and Myocardial Perfusion Imaging. *Am Heart J* 1999; 138 (4): 731-739.
- 16- De Caterina R, Massaro M, Libby P. Endothelial functions and disfunctions. In: De Caterina R, Libby P eds. *Endothelial Dysfunction and Vascular Disease*. Blackwell Publishing 2007: 3-25.

- 17- Kinlay S, Ganz P. Endothelial vasodilatory dysfunction: basic concepts and practical implementation. In: De Caterina R, Libby P eds. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. Blackwell Publishing 2007: 179-188.
- 18- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. Circulation 2002; 105: 546-549.
- 19- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease . N Engl J Med 1999; 340 (2):115-126.
- 20- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update N Engl J Med 1986; 8: 488-500.
- 21- Ross R, Fuster V. The Pathogenesis of Atherosclerosis, In Fuster V, Ross R, Topol EJ ed. Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1996; 441-60.
- 22- Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hypertension. 1998; 32: 25-32.
- 23- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371-1375.
- 24- Harris CW, Edwards JL, Baruch A et al. Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. Am H Journal 2000; 139: 405-11.
- 25- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-60.
- 26- Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH et al. Elevated C-reactive levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 1000.

- 27- Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-18.
- 28- Caramori PR, Zago AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 173-182.
- 29- Sinoway LI, Hendrickson C, Davidson Jr WR et al. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. *Circulation Research* 1989; 64: 32-42.
- 30- Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-53.
- 31- Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circ* 1995; 91: 1314-9.
- 32- Takase B, Akima T, Uehata S et al. Close Relation between endothelium-dependent flow-mediated dilation in coronary and brachial artery in human. *J Am Coll Cardiol* 1998; 359A.
- 33- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-65.
- 34- Kuvin JT, Patel RP, Sliney KA et al. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. *American Heart Journal* 2003; 146:168-174.

- 35- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2137-2141.
- 36- Bonetti PO. A noninvasive Test for Endothelial Dysfunction *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2005; 2: 64-65.
- 37- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: r1-r8.
- 38- Halcox J, Schenke W, Zalos G et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circ* 2002; 106: 653-58.
- 39- Gokce N, Keaney J, Hunter L et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function – A prospective study. *Circ* 2002; 105: 1567-72.
- 40- Chan, SY, Mancini J, Kuramoto L e cols. The Prognostic Importance of Endothelial Dysfunction and Carotic Atherome Burden in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Col Cardiol* 2003; 42: 1037-1043.
- 41- Fichtlscherer F, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic Value of Systemic Endothelial Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndromes. Further Evidence for the Existence of the “Vulnerable” Patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932.
- 42- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-89.
- 43- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effects of pravastatin on coronary events with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-09.

- 44- Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitor Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
- 45- Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
- 46- Anderson T, Meredith I, Teung A et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
- 47- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-1358.
- 48- Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. www.acc.org 2002, 1-125.
- 49- Witte DR, Westerink J, Koning EJ et al. Is the Association Between Flow-Mediated Dilatation and Cardiovascular Risk Limited to Low-Risk Populations? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1987–1993.
- 50- Celemajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and Impaired Endothelium Dependent Arterial Dilatation in Healthy Young Adults. *N Eng J Med* 1996; 334: 150-154.
- 51- Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, Koning EJP. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005; 26: 363–368.
- 52- Jambrik Z, Venneri L, Varga A. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J*, 2004; 148: 684 -689.
- 53 - Enderle MD, Schroeder S, Ossen R et al. Comparison of peripheral endothelial

disfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80: 349-354.

54 – Chequer G, Nascimento BR, Navarro TP et al. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença arterial coronariana. *Arquivos Bras Cardiol* 2006; 87: 84-90.

55 - Masci PG, Laclaustra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Myocardial Perfusion in Patients With Cardiac Syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1478–1480.

56 - Park CS, Youn HJ, Kim JH. Relation between peripheral vascular endothelial function and coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary angiogram. *Int J Cardiol* 2006; 113: 118-120.

57 - Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow Mediated Dilation: A Diagnostic Instrument or a Experimental Tool? *Chest* 2005; 127: 2257-2263.

XI - ANEXOS

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

1 - Título do Projeto de Pesquisa: Função Endotelial e Espessamento médio-intimal das carótidas na Doença Arterial Coronariana.

2 – Pesquisador principal: Dra. Graziela Chequer, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de Contacto: Ambulatório Bias Fortes (HC-UFMG) : 3248- 9534

3 – Objetivos: Esta é um estudo que tem por objetivo avaliar melhor a situação de pacientes encaminhados para a realização do cateterismo cardíaco através do exame de ultra-som de outras artérias, localizadas no pescoço e braço esquerdo. Este ultra-som, juntamente com outros dados pode nos permitir, no futuro, um maior conhecimento sobre a doença coronariana e um melhor tratamento para este problema.

4 – Procedimentos: Os pacientes farão uma consulta com cardiologista no Ambulatório Bias Fortes, que pertence ao Hospital da Clínicas. Serão colhidas informações sobre as queixas que o paciente apresenta e ele será examinado. Se o paciente não tiver realizado dosagem de colesterol e de glicose no sangue estes exames serão feitos no laboratório da nossa instituição. Aqueles pacientes que não fizeram teste de esteira serão

submetidos a este exame também no próprio Hospital da Clínicas. O ultrassom será feito em uma clínica vizinha ao Hospital. Todos os exames serão gratuitos.

5 – Benefícios: Os pacientes serão submetidos a uma avaliação clínica completa e gratuita. Ao final desta avaliação serão informados sobre os resultados dos exames e sobre qual é a melhor maneira de se proceder conforme estes resultados.

6 – Riscos: Os riscos dos procedimentos assinalados acima são mínimos em pacientes assintomáticos. Em pacientes cujo cateterismo demonstrou obstrução de alguma artéria o teste de esteira apresenta risco pequeno, além de ser um exame que traz informações importantes e que podem servir para melhor orientar o tratamento da doença.

7- Direito de Recusa: O paciente tem todo o direito de se recusar a fazer parte deste estudo. Isto não acarretará qualquer prejuízo em seu atendimento médico no Hospital Felício Rocho ou no próprio Hospital das Clínicas.

8 – Consentimento:

Eu, após compreender estas informações sobre os exames que serão realizados concordo em participar deste estudo.

Nome: _____ Data: __/__/____

Assinatura: _____ Médico: _____

Testemunha: _____

Anexo II

UFMG

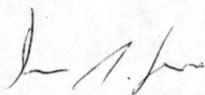
Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº 225/01

Interessada: Profª. Graziela Chequer

Decisão:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP após cumprimento das solicitações da diligência, aprovou definitivamente no dia 20 de fevereiro de 2002 o projeto de pesquisa intitulado « **Disfunção endotelial na doença arterial coronariana: valor diagnóstico e como preditor de eventos cardiovasculares** » e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP/UFMG

Av. Alfredo Balena, 110 – 1º andar Cep 30.130-100 – Belo Horizonte-MG
Telefone: (031) 248-9364 - FAX: (031) 248 -9380 e-mail: coep@reitoria.ufmg.br

dec 225

Anexo III

PROCOLO PARA COLETA DE DADOS

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

I) IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ CATE no _____

DN: ___/___/_____ Idade: _____ Sexo: (F) (M) Telefone de
contacto: _____

Endereço:

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____ - _____

Nome Mãe: _____ Same/HC: _____ Data: ___/___/_____

II) FATORES DE RISCO PARA DAC:

() HAS

() DM – glicemias: _____ Uso de Insulina (S) (N)

() Dislipidemia - LDL: _____ Colesterol total _____ Creatinina sérica: _____

() História familiar de DAC -

() Tabagismo

() Evento coronariano prévio: () IAM () CRVM () ATC

Quando? ___/___/___)

Medicação em uso: _____

III) QUADRO CLÍNICO:

() Assintomático TE e/ou Cintilografia anormais (S) (N)

() Angina estável CCS (1) (2) (3) (4)

() dispnéia () tonteira/síncope () dor atípica ()

outro: _____

() IAM prévio () Angina instável prévia

OBS: _____

Preenchido por : _____

Anexo IV

TESTE DE REATIVIDADE DA ARTÉRIA BRAQUIAL

1 - IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Data ___/___/___ Registro HC _____ No protocolo: _____

2 – FUNÇÃO ENDOTELIAL BASAL:

Diâmetro art. Braquial: _____ mm

Fc = _____ bpm

Velocidade: sistólica _____ cm/s média _____ cm/s

3 – APÓS HIPEREMIA REATIVA:

Diâmetro art. Braquial: _____ mm %DMF = _____ %

Fc = _____ bpm

Velocidade: sistólica _____ cm/s média _____ cm/s % de aumento = _____ %

4- APÓS NITRATO SUBLINGUAL:

Diâmetro art. Braquial: _____ mm %DMF = _____ %

Fc = _____ bpm

Velocidade : sistólica _____ cm/s média _____ cm/s % de aumento = _____ %

Anexo V

PROTOCOLO PARA A ANÁLISE DA CORONARIOGRAFIA

I) IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____

PROTOCOLO no _____ CATE no _____

II) CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS I

1) Extensão da DAC:

() coronárias Normais () irregularidades parietais

() DAC - () uniarterial () biarterial () triarterial () TCE

DA proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

Diagonal: primeira ____ % segunda ____ %

Diagonalis: ____ %

Circunflexa: proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

Marginal: primeiro ____ % segundo ____ %

Direita: proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

VP ____ % DP ____ %

2) DA envolvida: () sim () não

3) Circulação colateral (0) (1) (2) (3)

4) Deficit segmentar VE : () sim () anterior () ântero-lateral () inferior

() ínfero-basal () ínfero lateral () lateral

() não

Hemodinamicista responsável: Dr. _____

III) CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS II

1) Extensão da DAC:

() coronárias Normais () irregularidades parietais

() DAC - () uniarterial () biarterial () triarterial () TCE

DA proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

Diagonal: primeira ____ % segunda ____ %

Diagonalis: ____ %

Circunflexa: proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

Marginal: primeiro ____ % segundo ____ %

Direita: proximal: ____ % média ____ % distal ____ %

VP ____ % DP ____ %

2) DA envolvida: () sim () não

3) Circulação colateral (0) (1) (2) (3)

4) Deficit segmentar VE : () sim () anterior () ântero-lateral () inferior

() ínfero-basal () ínfero lateral () lateral

() não

Hemodinamicista responsável: Dr. _____