

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E BIOFÍSICA**

Renata da Cunha Ribeiro

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS ANGIOTENSINAS EM PACIENTES CARDIOPATAS
SUBMETIDOS À ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA**

Belo Horizonte/MG

2020

RENATA DA CUNHA RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS ANGIOTENSINAS EM PACIENTES
CARDIOPATAS SUBMETIDOS À ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia).

Orientador: Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento

Belo Horizonte/MG

2020

043

Ribeiro, Renata da Cunha.

Avaliação do perfil das angiotensinas em pacientes cardiopatas submetidos à angioplastia percutânea [manuscrito] / Renata da Cunha Ribeiro. – 2020.

306 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos. Coorientador: Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia.

1. Angiotensinas. 2. Angiotensina I. 3. Angiotensina II. 4. Receptor Tipo 1 de Angiotensina. 5. RNA Mensageiro. 6. Angioplastia. 7. Cateterismo Cardíaco. 8. Síndrome Coronariana Aguda. 9. Infarto do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. I. Santos, Robson Augusto Souza dos. II. Nascimento, Bruno Ramos. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612

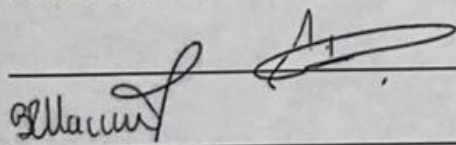
Universidade Federal de Minas Gerais
 Instituto de Ciências Biológicas
 Departamento de Fisiologia e Biofísica
 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:
 Fisiologia e Farmacologia

ATA DA DEFESA DA TESE DE DOUTORADO Nº 322 DE RENATA DA CUNHA RIBEIRO

Às 14:00 horas do dia 08 do mês de julho de 2020, transmitida através da plataforma Zoom, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **Renata da Cunha Ribeiro**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Profa. Dra. Anna Cristina Rodrigues Stein**, IC/FUC, **Profa. Dra. Maria Claudia Costa Irigoyen**, InCor/USP, **Prof. Dr. Fernando Antônio Botoni**, MEDICINA/Universidade Federal de Minas Gerais, **Prof. Dr. Almir de Sousa Martins**, ICB/Universidade Federal de Minas Gerais, **Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento**, MEDICINA/Universidade Federal de Minas Gerais, coorientador, e **Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos**, ICB/Universidade Federal de Minas Gerais, orientador. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: "**AValiação do Perfil das Angiotensinas em Pacientes Cardiopatas submetidos a Angioplastia Percutânea**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar**APROVADA**..... a Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

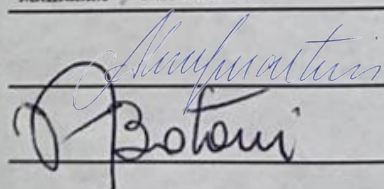
Belo Horizonte, 08 de julho de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



MC Irigoyen

ANNA CRISTINA RODRIGUES STEIN 22640690078



Agradecimentos

Ao professor doutor Robson Santos pela oportunidade de desenvolver este projeto e pelo enriquecimento pessoal, me ensinando muito além do Sistema Renina-Angiotensina.

Ao professor doutor Bruno Ramos pela troca de experiência e ensinamentos.

Aos professores da pós-graduação que me ensinaram a rever conceitos sob uma nova óptica.

A dra. Walkíria Wingester e ao dr. Thadeu Máximo por incentivarem e viabilizarem o aprimoramento profissional dos anestesiológicos do Hospital Municipal Odilon Behrens.

Às novas amizades feitas no laboratório que deixaram meu trabalho mais leve e prazeroso e minha alma mais serena e que levarei para toda a vida.

Aos pacientes, que em um momento de incerteza aceitaram participar do estudo e assim ajudar outras pessoas.

A dra. Liliane (Porto Alegre/RS) pela valiosa ajuda no Instituto de Cardiologia (Porto Alegre/RS).

Às equipes do Setor de Hemodinâmica de todas as Instituições participantes.

Agradecimentos

A Deus para que continue guiando minhas escolhas.

Aos meus pais (presentes no meu coração) que me mostraram que o amor pode ter várias formas.

A meus tios, tias e primos por me acolherem após tantos anos.

Ao meu namorado Rodrigo, que me apoiou em todos os momentos e ouviu de coração aberto os meus questionamentos e dificuldades.

Ao Brioche e a Bolachinha (estrelinha), que me apresentaram com um amor sem limites.

Aos amigos que entenderam minha ausência e apoiaram meus projetos.

Resumo

Introdução: Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, no Brasil ocorre uma morte de causa cardiovascular a cada 90 segundos e a doença cardiovascular causa o dobro da quantidade de mortes provenientes de todos os tipos de câncer juntos. Apesar de, nos últimos anos, terem sido observados diminuição da mortalidade relacionada à isquemia e da sua fisiopatologia ter sido exaustivamente estudada, ainda existem perguntas sem resposta, como o papel dos novos componentes do Sistema Renina-Angiotensina (SRA).

Objetivos: Avaliar o perfil dos peptídeos do SRA, Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II, em pacientes cardiopatas submetidos ao cateterismo Cardíaco isolado ou seguido por Angioplastia Percutânea devido a Síndrome Coronariana Aguda e avaliar a expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1 e Mas no mesmo grupo de pacientes.

Materiais e Métodos: 26 pacientes submetidos ao cateterismo Cardíaco seguido ou não por Angioplastia Percutânea foram recrutados. Os grupos foram divididos de acordo com o uso de medicamentos ou não, HAS ou não, o resultado do cateterismo (normal ou com lesão) e Angioplastia. Em cada paciente, foi colhido sangue na veia periférica no membro superior (direito ou esquerdo) e na raiz da aorta. Nos pacientes que realizaram Angioplastia, também foi colhido sangue nos mesmos locais 5 minutos após a Angioplastia. Nos pacientes foram feita dosagem arterial e venosa de Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II através de Espectrometria de Massa e pesquisa para RNAm dos receptores AT1, Mas e ECA2 em células polimorfonucleares de sangue arterial (PBMC).

Resultados: A Alamandina e a Angiotensina II aumentam com o grau de coronariopatia. A Angiotensina-(1-7) apresenta seu menor valor absoluto em pacientes submetidos a Angioplastia, enquanto a Angiotensina I apresenta, nos pacientes submetidos a Angioplastia, um valor intermediário entre aqueles que tiveram resultado de Cateterismo Normal e com Lesão. Após a Angioplastia, a Alamandina teve predomínio da formação pulmonar, enquanto a Angiotensina I e a Angiotensina II tiveram predomínio da degradação. A Angiotensina-(1-7) manteve um equilíbrio entre estes dois fenômenos após a Angioplastia. A conversão de Angiotensina I em Angiotensina II bem como a relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II variam conforme o grau da coronariopatia, a medicação usada pelo paciente e a presença ou não de HAS. O grau de doença coronária parece ter pouca influência na expressão dos receptores estudados e também na relação AT1/Mas.

Discussão: Temos poucos estudos em humanos que aferem os valores dos peptídeos estudados. A maioria dos estudos envolvendo pacientes foca em desfechos clínicos e re-estenose do stent. Nossos resultados foram diferentes daqueles encontrados na literatura devido ao desenho do mesmo e método de aferição dos peptídeos. Porém, nossos dados sugerem que o grau de doença coronária bem como a Angioplastia afetam o valor plasmático de Angiotensinas circulantes e o processamento pulmonar das mesmas. Essas alterações parecem ser co-influenciadas pelo uso de medicamentos como Beta Bloqueador, iECA e ARA e também pelas comorbidades dos pacientes. Em contra partida os receptores ACE2, AT1 e Mas, bem como a relação AT1/Mas parece ser pouco influenciada pelos fatores citados.

Conclusão: Estudos em pacientes são caros e difíceis do ponto de vista ético devido à heterogeneidade da amostra, levando assim à necessidade de um número grande de pacientes e/ou acompanhamento por um longo período de tempo. Apesar das limitações, nossos resultados sugerem que o SRA sofre influência tanto do grau de coronariopatia, quanto das medicações usadas pelo paciente, que também influenciam a resposta do paciente à Angioplastia. Os receptores ACE2, AT1 e Mas são menos sensíveis aos fatores citados.

Palavras-Chave: Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I, Angiotensina II, receptor AT1, receptor Mas, receptor ACE2, RNAm, Angioplastia, Cateterismo Cardíaco, Síndrome Coronariana Aguda, Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST

Abstract

Introduction: According to the Brazilian Society of Cardiology, in Brazil there is 1 death from cardiovascular causes every 90 seconds and cardiovascular disease causes twice as many deaths as those due to all types of cancer combined. Although a decrease in ischemia-related mortality has been observed in recent years and its pathophysiology has been extensively studied, there are still unanswered questions, such as the role of the new components of the Renin-Angiotensin System (RAS).

Objectives: To evaluate the profile of the RAS peptides, Alamandine, Angiotensin-(1-7), Angiotensin I and Angiotensin II, in cardiac patients undergoing isolated Cardiac Catheterism or followed by Percutaneous Angioplasty because Acute Coronary Syndrome and evaluate mRNA expression of ACE2, AT1 and Mas receptors in the same group of patients.

Materials and Methods: 26 patients who underwent cardiac catheterism followed or not by Percutaneous Angioplasty were recruited. The Groups were divided according the use of medication or not, hypertension or not, the result of catheterism (normal or not) and Angioplasty. In each patient, blood was collected from the peripheral vein and the aortic root. In patients who underwent Angioplasty, blood was also collected at the same locations 5 minutes after Angioplasty. Alamandine, Angiotensin-(1-7), Angiotensin I and Angiotensin II were measured in each patient using Mass Spectrometry and research for AT1, Mas and ECA2 receptor mRNA in arterial blood polymorphonuclear cells (PBMC).

Results: Alamandine and Angiotensin II increase with the degree of coronary disease. Angiotensin-(1-7) has its lowest absolute value in patients undergoing Angioplasty, while Angiotensin I presents, in patients undergoing Angioplasty, an intermediate value between those who have had a result of normal and injured Catheterism. After Angioplasty, Alamandine had a predominance of pulmonary formation, while Angiotensin I and Angiotensin II had a predominance of degradation. Angiotensin-(1-7) maintained a balance between these two phenomena after Angioplasty. The conversion of Angiotensin I to Angiotensin II as well as the Angiotensin-(1-7) / Angiotensin II ratio vary according to the degree of coronary disease, the medication used by the patient and the presence or not of Hypertension. The degree of coronary disease seems to have little influence on the expression of the studied receptors and also on the AT1 / Mas ratio.

Discussion: We have few studies in humans that measure the values of the studied peptides. Most studies involving patients focus on clinical outcomes and stent restenosis. Our results

were different from those found in the literature due to its design and method of measuring peptides. However, our data suggests that the degree of coronary disease as well as Angioplasty affect the plasma value of circulating Angiotensin and their pulmonary processing. These changes appear to be co-influenced by the use of medications such as Beta Blockers, ACEi and ARA and also by patient's comorbidities. In contrast, the ACE2, AT1 and Mas receptors, as well as the AT1 / Mas ratio seems to be little influenced by the factors mentioned.

Conclusion: Studies on patients are expensive and difficult from an ethical point of view due to the heterogeneity of the sample, thus leading to the need for a large number of patients and/or follow-up for a long period. Despite the limitations, our data suggest that the RAS is influenced by both the degree of coronary disease and the medications used by the patient, which also influence the patient's response to Angioplasty. The ACE2, AT1 and Mas receptors are less sensitive to the factors mentioned.

Key words: Almandine, Angiotensin-(1-7), Angiotensin I, Angiotensin II, AT1 receptor, Mas receptor, ACE2 receptor, mRNA, Angioplasty, Cardiac Catheterization, Acute Coronary Syndrome, Acute Myocardial Infarction without ST

Lista de Figuras

Figura 01: Algoritmo para Avaliação e Manejo do Paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) Suspeita ou Diagnosticada (modificado)	66
Figura 02: Sistema Renina-Angiotensina	82
Figura 03: esquema simplificado do Sistema Renina-Angiotensina	84
Figura 04: Mortalidade anual da doença cardiovascular. Fonte: site WHO, 2019.	91
Figure 05: Taxa global de mortalidade de doença cardíaca isquêmica por 100.000 em ambos os sexos, padronizada por idade, 2016.	92
Figura 06: Taxa global de prevalência de doença cardíaca isquêmica por 100.000 em ambos os sexos, padronizada por idade, 2016.	92
Figura 07: Prevalência de Doença Coronariana por idade e sexo. (NHANES: 2013 - 2016).	93
Figura 08: Número anual de adultos por 1000 diagnosticados com ataque cardíaco ou doença coronária fatal por idade e sexo (ARIC Sureillance: 2005 - 2014 and CHS).	94
Figura 09: Risco de Doença Coronária em 10 anos estimado em adultos de 55 anos de acordo com os Fatores de Risco.	94
Figura 10: esquema da coleta de sangue e processamento das amostras.	99
Figura 11: Fluxograma da divisão dos Grupos 01 (cateterismo) e 02 (angioplastia). Sem medicação: sem iECA, ARA e B-Bloc (beta Bloqueador).	107
Figura 12: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). A: artéria; V: veia.	109

Figura 13: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem.	110
Figura 14: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa	112
Figura 15: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.	114
Figura 16: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de iECA e com resultado de cateterismo normal (n=4). Valores em porcentagem.	115
Figura 17: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa	117
Figura 18: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de ARA e com resultado de cateterismo com lesão. Alamandina: *p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia	119
Figura 19: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de ARA com resultado de cateterismo com lesão (n=4). Valores em porcentagem.	121
Figura 20: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de ARA e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa	123
Figura 21: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de B-Bloc e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.	124
Figura 22: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de Beta Bloqueador e com resultado de cateterismo normal (n=3). Valores em porcentagem.	126

Figura 23: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de <i>B</i> -Bloc e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.	128
Figura 24: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de Beta Bloqueador e com resultado de cateterismo com lesão (n=7). Valores em porcentagem.	130
Figura 25: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de <i>B</i> -Bloc com Cateterismo normal e com Cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa	132
Figura 26: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.	134
Figura 27: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes portadores de HAS e com resultado de cateterismo normal (n=5). Valores em porcentagem.	135
Figura 28: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.	137
Figura 29: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e com resultado de cateterismo com lesão (n=8). Valores em porcentagem.	139
Figura 30: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo normal e com lesão. DAV: diferença artério-venosa	142
Figura 31: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.	144
Figura 32: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem.	145
Figura 33: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa	147

Figura 34: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.	149
Figura 35: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes com cateterismo normal (n=5). Valores em porcentagem.	150
Figura 36: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA com resultado de cateterismo com lesão + 1º. tempo Angioplastia. A: artéria; V: veia. Angiotensina I: *p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia	151
Figura 37: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem iECA e com resultado de cateterismo com lesão (n=10). Valores em porcentagem.	153
Figura 38: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia. Angiotensina I: *p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia	155
Figura 39: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes com resultado de cateterismo com lesão (n=11). Valores em porcentagem.	156
Figura 40: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA que realizou o Cateterismo. A: artéria; V: veia.	158
Figura 41: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem iECA submetidos ao cateterismo (n=11). Valores em porcentagem.	159
Figura 42: Concentração plasmática, valor arterial/valor venoso x 100 e DAV da Angiotensina-(1-7) em pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão sem medicação e usuários de ARA. A: artéria; V: veia; DAV: diferença artério-venosa. Angiotensina-(1-7): *p<0,05 – Teste T Não Pareado: Veia L sem medicação X Veia L ARA. DAV sem medicação X DAV ARA Angiotensina-(1-7) Artéria/Veia x 100.	162

- Figura 43:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que realizou o Cateterismo.
A: artéria; V: veia. 163
- Figura 44:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes submetidos ao cateterismo (n=16).
Valores em porcentagem. 165
- Figura 45:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente no Cateterismo Normal, no Cateterismo com lesão + 1º tempo da Angioplastia e no Cateterismo (resultado normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia).
DAV: diferença artério-venosa 168
- Figura 46:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem iECA, no Cateterismo com lesão + 1º tempo da Angioplastia e no Cateterismo (resultado normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia).
DAV: diferença artério-venosa 170
- Figura 47:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que usa ARA e que realizou a Angioplastia.
A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento;
V2: veia depois do procedimento. 172
- Figura 48:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA (n=2).
Valores em porcentagem. 174
- Figura 49:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que usa B-Bloc e que realizou a Angioplastia.
A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento;
V2: veia depois do procedimento.
Angiotensina II: *p<0,05 -
Teste T Pareado: A1 X A2 177
- Figura 50:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (n=2). Valores em porcentagem. 178

- Figura 51:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento. 181
- Figura 52:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem. 184
- Figura 53:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia dos pacientes que realizaram a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento. 187
- Figura 54:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia (n=4). Valores em porcentagem. 188
- Figura 55:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes usuários de ARA. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento. 192
- Figura 56:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes usuários de B-Bloc. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento. 194
- Figura 57:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes portadores de HAS. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento. 195
- Figura 58:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes submetidos a Angioplastia. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento. 198

- Figura 59:** Concentração plasmática e DAV da Angiotensina-(1-7) nos pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão sem medicação e usuários de ARA. A: artéria; V: veia; DAV: diferença artério-venosa. Angiotensina-(1-7): *p<0,05 - Teste T Não Pareado: Veia L sem medicação X Veia L ARA. DAV sem medicação X DAV ARA. 202
- Figura 60:** expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes portadores de HAS submetidos ao cateterismo normal ou com lesão. 221
- Figura 61:** expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes portadores de HAS e não portadores de HAS submetidos a Angioplastia. 222
- Figura 62:** expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia. 223
- Figura 63:** expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes submetidos ao cateterismo normal, cateterismo com lesão e Angioplastia. 224
- Figura 64:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo normal (n=1). A: artéria; V: veia. 267
- Figura 65:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa 267
- Figura 66:** Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem uso de medicação e com resultado de cateterismo normal (n=1). Valores em porcentagem. 268
- Figura 67:** Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia. 269
- Figura 68:** Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo com lesão + 1º. tempo Angioplastia. DAV: diferença artério-venosa 270

Figura 69: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de iECA e com resultado de cateterismo com lesão (n=1). Valores em porcentagem.	270
Figura 70: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.	271
Figura 71: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem iECA com Cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa	272
Figura 72: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem iECA e com resultado de cateterismo normal (n=1). Valores em porcentagem.	272
Figura 73: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente não portador de HAS e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento.	274
Figura 74: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes sem HAS. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.	275
Figura 75: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (n=1)	276

Lista de Tabelas

Tabela 01: Dosagens de peptídeos do SRA e expressão gênica nos pacientes estudados	104
Tabela 02: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem Medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	108
Tabela 03: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	110
Tabela 04: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem o de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	111
Tabela 05: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	111
Tabela 06: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	112
Tabela 07: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	113
Tabela 08: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes em uso de iECA submetidos ao Cateterismo com resultado normal	115

Tabela 09: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	116
Tabela 10: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal	116
Tabela 11: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	117
Tabela 12: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	119
Tabela 13: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	121
Tabela 14: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	121
Tabela 15: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	122
Tabela 16: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?	122
Tabela 17: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	124
Tabela 18: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com resultado Normal	126

Tabela 19: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo normal	126
Tabela 20: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	127
Tabela 21: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	127
Tabela 22: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	130
Tabela 23: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	131
Tabela 24: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	131
Tabela 25: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?	132
Tabela 26: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	133
Tabela 27: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado Normal	135
Tabela 28: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal	136

Tabela 29: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal	136
Tabela 30: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	137
Tabela 31: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) dos Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	139
Tabela 32: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	140
Tabela 33: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	140
Tabela 34: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	141
Tabela 35: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	143
Tabela 36: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	145
Tabela 37: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	146

Tabela 38: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	146
Tabela 39: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	147
Tabela 40: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	148
Tabela 41: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes portadores de Cateterismo com resultado Normal	149
Tabela 42: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes com Cateterismo Normal	150
Tabela 43: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes com Cateterismo normal	150
Tabela 44: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado com Lesão + 1º. tempo da Angioplastia	151
Tabela 45: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	153
Tabela 46: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	154
Tabela 47: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	154
Tabela 48: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo Angioplastia	155
Tabela 49: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	156

Tabela 50: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	157
Tabela 51: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	157
Tabela 52: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo Cardíaco	158
Tabela 53: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo	159
Tabela 54: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo	160
Tabela 55: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo	160
Tabela 56: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco	163
Tabela 57: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes submetidos ao Cateterismo	164
Tabela 58: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes submetidos ao Cateterismo	165
Tabela 59: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes submetidos ao Cateterismo	165
Tabela 60: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco Normal, Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e Cateterismo (Cateterismo Normal, Cateterismo com Lesão + 1º. tempo Angioplastia?)	166
Tabela 61: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e Cateterismo (Cateterismo Normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia)?	169
Tabela 62: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos a Angioplastia	171

Tabela 63: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, nos pacientes usuários de ARA	174
Tabela 64: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA	175
Tabela 65: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA	175
Tabela 66: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de <i>B</i> -Bloc Submetidos a Angioplastia	176
Tabela 67: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador	178
Tabela 68: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador	179
Tabela 69: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador	179
Tabela 70: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos a Angioplastia	180
Tabela 71: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS	184
Tabela 72: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS	185
Tabela 73: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em portadores de HAS	185
Tabela 74: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos a Angioplastia	186
Tabela 75: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia	188
Tabela 76: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia	189
Tabela 77: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia	190

Tabela 78: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia	190
Tabela 79: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloq submetidos a Angioplastia	193
Tabela 80: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS submetidos a Angioplastia	194
Tabela 81: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes submetidos a Angioplastia	197
Tabela 82: concentração plasmática de Alamandina em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)	212
Tabela 83: concentração plasmática de Angiotensina-(1-7) em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)	214
Tabela 84: concentração plasmática de Angiotensina I em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)	216
Tabela 85: concentração plasmática de Angiotensina II em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)	217
Tabela 86: Expressão Gênica em pacientes portadores de HAS submetidos ao cateterismo normal e ao cateterismo com lesão	221
Tabela 87: Expressão Gênica em pacientes portadores de HAS e não portadores de HAS, submetidos a Angioplastia	222
Tabela 88: Expressão Gênica em pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia	223
Tabela 89: Expressão Gênica em pacientes submetidos ao cateterismo normal, cateterismo com lesão e a Angioplastia	224
Tabela 90: valores médios de peptídeos adaptados do estudo de Santos et al.	227
Tabela 91: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Hojo et al.	238

Tabela 92: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Campbell et al.	240
Tabela 93: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Paquette et al.	241
Tabela 94: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Máximo et al. (não publicado)	243
Tabela 95: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Sandoval et al.	244
Tabela 96: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Sandoval et al.	245
Tabela 97: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Stein et al. (resultados parciais)	246
Tabela 98: valores médios dos peptídeos circulantes e da relação Angio-(1-7)/Angio II (valores venosos). Modificado de Kaiming et al., 2020	250
Tabela 99: Concentração Plasmática e a DAV das Angiotensinas em Pacientes sem Medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	267
Tabela 100: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal	268
Tabela 101: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao cateterismo normal	268
Tabela 102: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal	268
Tabela 103: Concentração Plasmática e DAV das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)	269

Tabela 104: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	270
Tabela 105: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	270
Tabela 106: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia	271
Tabela 107: Concentração Plasmática e DAV das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal	271
Tabela 108: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo normal	272
Tabela 109: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal	273
Tabela 110: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo normal	273
Tabela 111: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem HAS Submetidos a Angioplastia	274
Tabela 112: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos a Angioplastia	275
Tabela 113: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS	275
Tabela 114: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS	276
Tabela 115: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS	276

Tabela 116: Testes estatísticos - Alamandina	290
Tabela 117: Testes estatísticos - Angiotensina-(1-7)	294
Tabela 118: Testes estatísticos - Angiotensina I	297
Tabela 119: Testes estatísticos - Angiotensina II	300
Tabela 120: Testes estatísticos - Formação Angiotensina II a partir de Angiotensina I: $\text{Angio II (A)/Angio I (V)} \times 100$	302
Tabela 121: Testes estatísticos - Relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial	303
Tabela 122: Testes estatísticos - Expressão Gênica: receptores ACE2, AT1 e Mas	304

Lista de Abreviaturas

ADP: adenosina difosfato

ACN: acetonitrila

ACT: atual carga tabágica

AMPc: adenosine monofosfato cíclico

Angio/ATC: Angioplastia

ARA: antagonista do receptor de Angiotensina II

AVC: acidente vascular cerebral

BAV: bloqueio átrio ventricular

B-Bloc: beta bloqueador

BCRD: bloqueio completo de ramo direito

BCRE: bloqueio completo de ramo esquerdo

BIA: balão intra-aórtico

BIPAP: bilevel positive pressure airway - pressão positiva em dois níveis

Bk: bradicinina

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

BSA: albumina sérica bovina

CATE: cateterismo cardíaco

CD: artéria coronária direita

CF: classe funcional

CIV: coagulação intra-vascular

CK: enzima creatinofosfoquinase

CK-MB: fração MB (muscle, brain) da enzima creatinofosfoquinase

CPAP: continuous positive airway pressure - pressão positiva contínua nas vias aéreas

CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica

CX: artéria coronária circunflexa

DA: artéria coronária descendente anterior

DAC: doença da artéria coronária

DAV: diferença artério venosa

DATASUS: departamento de informática do Sistema Único de Saúde

Dg1: ramo diagonal da artéria coronária

Dg2: ramo diagonal da artéria coronária

DM: diabetes melitus

DP: artéria coronária descendente posterior

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DVA: diferença veno-arterial

ECG: eletrocardiograma

EDTA: ácido etilenodinitrotetra-acético

ET: receptor de endotelina (A e B)

FA: fibrilação atrial

FE: fração de ejeção

FFR: fluxo fracional de reserva

GPCR: receptor acoplado a proteína G

GUSTO: maior ensaio sobre trombolíticos no IAM realizado.

Classifica os níveis de sangramento desses pacientes

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HDL: lipoproteína de alta densidade

HFBA: ácido heptafluorobutírico

Hg: hemoglobina

IAM: infarto agudo do miocárdio

IAM com SST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

IAM sem SST: infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

IA periférica: insuficiência arterial periférica

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

ICo: insuficiência coronariana

ICP: intervenção coronária percutânea

Inibidor HMGC_oA: estatina

iECA: inibidor da enzima conversora de Angiotensina

IM: insuficiência mitral

IR crônica: insuficiência renal crônica

IV: intravascular

Killip: classificação ou índice de gravidade de insuficiência cardíaca em pacientes com IAM

LDL: lipoproteína de baixa densidade

L-NAME: N^G-Nitro-L-Arginina Metil Éster

MP: marca passo

Mg1: ramo marginal esquerdo da artéria coronária
Mg2: ramo marginal esquerdo da artéria coronária
MrgD: receptor acoplado a proteína G relacionado ao receptor Mas tipo D
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NEP: endopeptidase neutra
NO: óxido nítrico
NO sintase ou NOS: óxido nítrico sintase
PA: pressão arterial
PBMC: peripheral blood mononuclear cells – células mononucleares de sangue periférico
PCP: prolil-carboxipeptidase
PEP: prolil-endopeptidase
PMSF: fenilmetilsulfonil fluorídrico
pO₂: pressão de oxigênio
pOHHgH₂: para-hidroximercúrio-benzoato
Receptor AT1: receptor de Angiotensina II subtipo 1
Receptor AT2: receptor de Angiotensina II subtipo 2
Receptor ETA: receptor endotelina A
Receptor ETB: receptor endotelina B
RM: ressonância magnética
SC: subcutâneo
SCA: síndrome coronariana aguda
SK: estreptoquinase
SL: sublingual
SNC: sistema nervoso central
TD: tempo de dor
TNK: tenecteplase
TPA: ativador de plasminogênio tecidual
T₄L: tiroxina livre
TSH: hormônio tireoestimulante
UCO: unidade coronariana
UPA: unidade de pronto atendimento
UTI: unidade de terapia intensiva
VD: ventrículo direito
VE: ventrículo esquerdo

Vent: ventilação

VO: via oral

VP: artéria ventricular posterior

Sumário

1. Introdução	44
1.1. Fisiologia da Circulação Coronariana	44
1.2. Mediadores Vascoativos Parácrinos	48
1.3. Vasodilatadores Farmacológicos	49
1.4. Vasoespasmo Coronariano	50
1.5. Avaliação Fisiológica da Estenose da Artéria Coronária	51
1.6. A Circulação Colateral Coronária	55
1.7. Consequências Metabólicas e Funcionais da Isquemia	56
1.8. Isquemia Miocárdica ou Infarto	60
1.9. Avaliação Clínica	60
1.10. Algoritmo para Avaliação e Manejo do Paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) Suspeita ou Diagnosticada (modificado)	66
1.11. Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST (Supra ST)	68
1.12. Tratamento da Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST	72
1.13. Angioplastia Percutânea	77
1.14. Sistema Renina Angiotensina	79
1.15. Alamandina	82
1.16. Angiotensina-(1-7)	84
1.17. O Sistema Renina-Angiotensina e a Circulação Coronariana	86
1.18. Expressão Gênica e Isquemia Miocárdica	89
2. Justificativa	91
2.1. Impacto da Doença Cardiovascular	91
3. Objetivos	96
3.1. Objetivo Geral	96
3.2. Objetivos Específicos	96
4. Materiais e Métodos	98
4.1. Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital da Clínicas da UFMG, Fundação Educacional Lucas Machado - FELUMA (Hospital Universitário Ciências Médicas) e Fundação Universitária de Cardiologia (Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul)	98

4.2. Critérios de Inclusão	98
4.3. Protocolo Experimental	98
4.4. Fluxograma	99
4.5. Inibidores de Protease	100
4.6. Extração de Proteínas por Coluna de Bond Elut	100
4.7. Espectrometria de Massa	101
4.8. Expressão Gênica	101
4.9. Critérios de Exclusão	102
5. Análise Estatística	104
6. Resultados	106
6.1. Fluxograma da Divisão dos Grupos 01 e 02	107
6.2. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)? (Grupo 1.3.1 - n=3)	108
6.3. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?	110
6.4. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?	111
6.5. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?	111
6.6. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)?	112
6.7. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de iECA com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1.2 - n=4)	113

6.8. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.2)?	115
6.9. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.2)?	116
6.10. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.2)?	116
6.11. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de iECA com Cateterismo Normal?	117
6.12. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de ARA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)? (Grupo 1.3.3 - n=4)	119
6.13. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?	121
6.14. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?	121
6.15. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?	122
6.16. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de ARA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)?	122
6.17. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de B-Bloc com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1.4 - n=3)	124
6.18. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) nos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.4)?	126

6.19. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo normal (Grupo 1.1.4)?	126
6.20. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo normal (Grupo 1.1.4)?	127
6.21. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de B-Bloc com Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.4 - n=7)	127
6.22. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?	130
6.23. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?	131
6.24. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?	131
6.25. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de B-Bloc com Cateterismo Normal e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia?	132
6.26. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.5 - n=5)	133
6.27. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo normal (Grupo 1.1.5)?	135
6.28. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.5)?	136

6.29. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.5)?	136
6.30. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.5 - n=8)	137
6.31. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?	139
6.32. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?	140
6.33. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?	140
6.34. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes portadores de HAS com Cateterismo Normal e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?	141
6.35. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.6 - n=3)	143
6.36. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?	145
6.37. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?	146

6.38. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?	146
6.39. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem HAS com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?	147
6.40. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1 - n=5)	148
6.41. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes com Cateterismo normal (Grupo 1.1)?	149
6.42. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes com Cateterismo normal (Grupo 1.1)?	150
6.43. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes com cateterismo normal (Grupo 1.1)?	150
6.44. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA com Cateterismo com lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.7 - n=10)	151
6.45. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?	153
6.46. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?	154
6.47. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem Ieca e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?	154
6.48. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3 - n=11)	155

6.49. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?	156
6.50. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?	157
6.51. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?	157
6.52. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1.4 - n=11)	158
6.53. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo (Grupo 1.4)?	159
6.54. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo (Grupo 1.4)?	160
6.55. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo (Grupo 1.4)?	160
6.56. Qual o valor absoluto e o comportamento das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão em usuários de ARA (Grupo 1.3.3 - n=4) e ao Cateterismo com Lesão sem medicação? (Grupo 1.3.1 - n=3)	161
6.57. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)	163
6.58. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)	164

6.59. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)	165
6.60. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)	165
6.61. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem medicação submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (Grupo 1.3.1 - n=3) e ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo de Angioplastia e usuários de ARA (Grupo 1.3.3 - n=4)?	166
6.62. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes submetidos ao Cateterismo Normal, ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e ao Cateterismo?	167
6.63. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e ao Cateterismo?	169
6.64. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes usuários de ARA? (Grupo 2.2.3 - n=2)	171
6.65. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, nos pacientes usuários de ARA (Grupo 2.2.3)?	174
6.66. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA (Grupo 2.2.3)?	175
6.67. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, nos usuários de ARA (Grupo 2.2.3)?	175
6.68. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes usuários de B-Bloc? (Grupo 2.2.4 - n=3)	176
6.69. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4)?	178

6.70. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4)?	179
6.71. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4)?	179
6.72. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes portadores de HAS? (Grupo 2.2.5 - n=3)	180
6.73. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?	184
6.74. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?	185
6.75. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?	185
6.76. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em todos os pacientes? (Grupo 2 - n=4)	186
6.77. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia (Grupo 2)?	188
6.78. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia (Grupo 2)?	189
6.79. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia (Grupo 2)?	190
6.80. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes usuários de ARA?	190
6.81. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes usuários de B-Bloc?	193
6.82. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes portadores de HAS?	194
6.83. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em todos os pacientes?	197

6.84. Qual afeta mais as Angiotensinas: o uso de iECA ou de ARA?	199
6.85. O bloqueio beta adrenérgico afeta as Angiotensinas?	207
6.86. Como o beta bloqueio afeta as Angiotensinas quando comparado ao uso de iECA e ARA?	211
6.87. A isquemia altera o valor absoluto e a DAV dos peptídeos?	218
6.88. A isquemia altera o grau de formação/degradação em território pulmonar da Alamandina e da Angiotensina-(1-7)?	218
6.89. A isquemia altera a relação arterial Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II?	219
6.90. A isquemia altera a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II?	219
6.91. A Angioplastia altera o valor absoluto e a DAV dos peptídeos?	219
6.92. A Angioplastia altera o grau de formação/degradação em território pulmonar da Alamandina e da Angiotensina-(1-7)?	220
6.93. A Angioplastia altera a relação arterial Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II?	220
6.94. A Angioplastia altera a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II?	221
6.95. Em pacientes portadores de HAS, o grau de doença coronária afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas?	221
6.96. A presença de HAS afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas em pacientes submetidos a Angioplastia?	222
6.97. O uso de ARA afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas submetidos a Angioplastia?	223
6.98. O grau de doença isquêmica afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas em pacientes submetidos ao Cateterismo e a Angioplastia?	224
7. Discussão	206
8. Conclusão	252
9. Referências Bibliográficas	254
10. Apêndice	267
10.1. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.1 - n=1)	267

10.2. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem medicação e Cateterismo normal (Grupo 1.1.1)?	268
10.3. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal (Grupo 1.1.1)?	268
10.4. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal?	268
10.5. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de iECA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2 - n=1)	269
10.6. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?	270
10.7. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?	270
10.8. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?	271
10.9. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.7 - n=1)	271
10.10. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem iECA e Cateterismo normal (Grupo 1.1.7)?	272
10.11. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA e Cateterismo normal (Grupo 1.1.7)?	273

10.12. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal?	273
10.13. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS? (Grupo 2.2.6 - n=1)	274
10.14. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS?	275
10.15. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, nos pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?	275
10.16. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?	276
10.17. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?	276
11. Anexos	277
11.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	277
11.2. Antropometria, Comorbidades, Medicções e Propedêutica	284
11.3. ECG - Eletrocardiograma	285
11.4. Resultados dos Cateterismos e Angioplastias	289
11.5. Tabelas das Análises Realizadas	290

1. Introdução

1.1. Fisiologia da Circulação Coronariana

A circulação coronariana é responsável por perfundir o coração, que além de ser responsável por sua própria perfusão é o órgão responsável por criar a pressão arterial que perfunde o corpo. A contração cardíaca é diretamente relacionada ao fluxo coronariano e ao aporte de O_2 , sendo que qualquer desequilíbrio na oferta/consumo de O_2 pode comprometer o funcionamento do órgão. Quando este equilíbrio é interrompido por doenças que comprometem o fluxo coronariano agudamente, isso pode levar a um ciclo vicioso com a baixa de O_2 levando a hipotensão que piora a perfusão e conseqüentemente a isquemia. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Existe uma variação significativa do fluxo coronariano durante os períodos de sístole e diástole. Durante a sístole não há entrada de sangue nas artérias coronárias. Ocorre ainda aumento da pressão tecidual que redistribui o fluxo sanguíneo do subendocárdio para o subepicárdio, ocorre também redução do diâmetro dos vasos da microcirculação miocárdica e aumento da saída de sangue venoso. Durante a diástole ocorre entrada de sangue na artéria coronária e o gradiente transmural torna-se favorável à perfusão dos vasos subendocárdicos. Ao mesmo tempo, ocorre diminuição da saída de sangue venoso. Existem diferenças relacionadas ao suprimento sanguíneo da artéria coronária direita para a parede livre do ventrículo direito. Em termos de fluxo coronário de reserva o suprimento da pressão arterial da artéria coronária direita substancialmente excede a pressão do ventrículo direito, minimizando os determinantes compressivos da reserva coronária. O consumo de oxigênio do ventrículo direito é menor que o do ventrículo esquerdo e a saturação venosa de oxigênio é maior que aquela na circulação esquerda. Por causa dessa considerável reserva de extração de oxigênio se o fluxo coronário diminuir por diminuição da pressão o suprimento de oxigênio permanece devido ao aumento da extração. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A extração miocárdica de O_2 é próximo da máxima, oscilando entre 60 e 80%. Devido a extração ser próximo da máxima mesmo no repouso, o aumento do consumo de O_2 ocorre às custas de aumento do fluxo coronariano e do aporte de O_2 , determinado pelo conteúdo arterial do mesmo. A habilidade de aumentar a extração de oxigênio como um meio de aumentar o aporte do mesmo é limitada a circunstâncias associadas a ativação simpática e isquemia subendocárdica aguda. A tensão venosa de O_2 coronariano pode cair de 25 para 15 mmHg. Os

principais determinantes do consumo de O_2 miocárdico são a frequência cardíaca, a pressão sistólica e a contratilidade do ventrículo esquerdo. O requerimento de O_2 para a manutenção da funcionalidade da membrana é baixo, cerca de 15% do consumo de O_2 em repouso. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Nas artérias coronárias ocorre o fenômeno chamado autorregulação. O fluxo coronariano permanece constante mesmo se a pressão na artéria coronária for menor que aquela na aorta quando determinantes do consumo miocárdico de O_2 são mantidos constantes. Quando a pressão cai abaixo do limite mínimo da autorregulação ocorre vasodilatação coronária e o fluxo torna-se pressão dependente resultando em isquemia subendocárdica. O fluxo coronariano em repouso varia entre 0,7 e 1,0 mL/min/g. Durante a vasodilatação por estímulo farmacológico o mesmo pode aumentar até cinco vezes, caracterizando o chamado fluxo coronário de reserva. Na vasodilatação o fluxo é dependente da pressão coronariana. Perfusão máxima e fluxo coronário de reserva são diminuídos quando o tempo de diástole está encurtado ou a pré-carga está aumentada. A reserva coronária também é diminuída por qualquer coisa que aumente o fluxo de repouso, incluindo aumento do consumo (pressão sistólica, frequência cardíaca e contratilidade) e redução do fornecimento de O_2 (anemia e hipóxia). Estas circunstâncias podem precipitar isquemia subendocárdica na presença de artérias coronárias normais. Estudos experimentais sugerem que o limite inferior para a autorregulação é pressão diastólica de 30 mmHg. O limite inferior da autorregulação aumenta durante a taquicardia devido a um aumento no requerimento do fluxo sanguíneo e menor tempo hábil para perfusão. (Canty Jr. at Duncker 2015)

O subendocárdio, perfundido apenas na diástole, é mais susceptível a isquemia, ocorrendo diminuição do fluxo no mesmo com uma pressão de 40 mmHg. Nesta região, além de ocorrer maior consumo de oxigênio, os vasos sofrem um efeito mais pronunciado na vasodilatação de reserva durante a sístole. O epicárdio é menos sensível e tolera diminuições de fluxo até 25 mmHg. A diferença transmural no limite inferior da autorregulação resulta na vulnerabilidade do subendocárdio para isquemia na presença de estenose coronária. Embora não haja recrutamento farmacológico de fluxo de reserva durante a isquemia na circulação coronária normal, reduções do fluxo coronário abaixo do limite inferior da autorregulação podem ocorrer na presença de fluxo de reserva recrutado farmacologicamente sob certas circunstâncias. As artérias epicárdicas de condução, cujo diâmetro é modulado por diversos fatores parácrinos liberados por plaquetas, agonistas neuro-hormonais circulantes, tônus neuronal e controle local através do estiramento da parede vascular, não contribuem de forma

significativa para a resistência coronária. A função destes mediadores muitas vezes é dependente de um endotélio funcional. (Canty Jr. at Duncker 2015)

O óxido nítrico, que é produzido pela conversão da L-arginina em citrulina através da enzima NO sintase III, liga-se a guanilil ciclase aumentando a produção do GMP cíclico causando relaxamento através da redução intracelular de cálcio. A vasodilatação mediada por NO é debilitada em várias doenças e em pacientes com um ou mais fatores de risco para doença cardiovascular. Essa inativação ocorre via ânion superóxido, que é gerado em resposta ao stress oxidativo. Essa inativação é vista em aterosclerose, hipertensão e diabetes. O Fator Hiperpolarizante Dependente do Endotélio é produzido pelo endotélio, hiperpolariza o músculo liso e dilata a artéria pela abertura de canais de potássio cálcio ativados. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Embora alguma evidência indique que a prostaciclina contribui para a vasodilatação coronária tônica, inibidores da ciclooxigenase falharam em alterar o fluxo durante a isquemia distal em caso de estenose aguda ou limite do consumo de oxigênio em resposta a aumento do metabolismo. Prostaglandinas vasodilatadoras são importantes determinantes na resistência do fluxo coronário de vasos colaterais, sendo que a inibição da ciclooxigenase diminui a perfusão de vasos colaterais em cães. As endotelinas 1 a 3 são potentes vasoconstritores endotélio dependentes. Em contraste com o rápido relaxamento e recuperação do músculo liso característicos dos vasodilatadores derivados do endotélio, a constrição causada pela endotelina é prolongada. Os efeitos da endotelina são mediados por sua ligação aos receptores ETA e ETB (Endotelina A e B). (Canty Jr. at Duncker 2015)

A resistência do fluxo coronário é composta por três fatores: resistências das artérias epicárdicas, que normalmente é insignificante, resistência secundária aos ajustes metabólicos e de autorregulação do fluxo que ocorre nas pequenas artérias e arteríolas e resistência por compressão tempo dependente que é maior nas camadas subendocárdicas que nas subepicárdicas. Os determinantes precisos do *drive* efetivo da perfusão diastólica continuam controversos. Pré-carga elevada reduz o *drive* da perfusão coronária e diminui a perfusão subendocárdica. Isso é particularmente importante na determinação do fluxo coronário quando a pressão é reduzida por estenose assim como na falência cardíaca. Existem algumas forças físicas intraluminais que regulam a resistência coronária. A resposta miogênica refere-se a habilidade do músculo liso vascular de se opor a alterações no diâmetro da artéria coronária. Os vasos relaxam quando a pressão está diminuída e contraem quando a pressão está aumentada. Embora os mecanismos celulares sejam incertos, eles são dependentes da entrada de cálcio e talvez de canais de cálcio tipo L ativados pelo estiramento, levando a ativação

através de pontes cruzadas. A regulação miogênica parece ser um dos mais importantes mecanismos de autorregulação coronária e parece ocorrer primariamente em arteríolas menores que 100 micrômetros. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Ocorre considerável redundância no controle local dos mecanismos da resistência coronária. Por causa disso o bloqueio de um único mecanismo pode falhar em alterar a autorregulação ou regulação do fluxo metabólico em pressões coronárias normais. Esta redundância pode estar mascarada em pressões reduzidas distais a estenose durante o repouso ou durante o exercício. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A adenosina é liberada dos cardiomiócitos quando a taxa de hidrólise do ATP excede a taxa de síntese durante a isquemia. A adenosina tem um efeito diferente na resistência das artérias coronárias, dilatando vasos menores que 100 μm . Há dados substanciais *in vivo* que demonstram que a adenosina não é requerida para ajustar o fluxo coronário no metabolismo ou autorregulação. Porém ela contribui para a vasodilatação durante a hipóxia bem como a isquemia distal a estenose causada pelo exercício. Canais de K_{ATP} de músculo liso vascular de coronária são tonicamente ativos contribuindo para o tônus vascular em repouso. A abertura preventiva dos canais de K_{ATP} com glibenclamida causa constrição de arteríolas menores que 100 μm , reduzindo o fluxo coronário e acentuando a isquemia distal a estenose através de mecanismos vasodilatadores intrínsecos. Esses canais são modulados pelo metabolismo coronário e respostas autorreguladoras, o que é um mecanismo potencialmente atrativo pois vários outros candidatos a regulação metabólica do fluxo são afetados pelo bloqueio dessa via. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Embora um potente estímulo vasodilatador coronário, o papel da pO_2 local no tônus arteriolar permanece mal resolvido. O fluxo coronário aumenta em proporção a redução do conteúdo arterial de oxigênio e há um aumento de duas vezes na densidade da perfusão capilar em resposta a hipóxia. Hipercapnia e acidose tem se mostrado como um poderoso estímulo para produzir vasodilatação coronária independente de hipóxia. O papel preciso na regulação tecidual miocárdica não está claro, porém alguma vasodilatação ocorre com aumento do metabolismo miocárdico que pode aumentar a produção de CO_2 e a acidose em locais de isquemia aguda. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A estimulação neural afeta o tônus através de mecanismos que afetam o músculo liso e estimulam a liberação de NO do endotélio. Efeitos opostos podem ocorrer na presença de fatores de risco que alteram a vasodilatação endotélio dependente. Artérias de resistência são dilatadas pela acetilcolina, resultando em aumento do fluxo coronário. Nas artérias de condutância geralmente a acetilcolina causa uma vaso dilatação média. A resposta em pacientes

com aterosclerose e fatores de risco para doença cardiovascular é diferente. A dilatação nos vasos de resistência está atenuada e a redução do fluxo mediada pela produção de NO na rede epicárdica das artérias de condução lidera a vasoconstrição, que pode ser significativa em segmentos estenóticos. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Em condições basais não há tônus simpático no coração em repouso, portanto não há efeito da desnervação na perfusão em repouso. Em artérias de condução a estimulação simpática de receptores $\alpha 1$ leva a vasoconstrição e a estimulação de receptores β leva a vasodilatação. O efeito final na rede de artérias epicárdicas é a vasodilatação, que é potencializada pela vasodilatação fluxo mediada oriunda do metabolismo das artérias de resistência. Quando a vasodilatação mediada por NO está prejudicada, predomina a vasoconstrição $\alpha 1$ e pode ocorrer o aumento dinâmico da severidade da estenose em lesões assimétricas onde a estenose é aquiescente. Os efeitos da estimulação simpática na perfusão miocárdica e resistência coronária são complexos e dependem de ações $\beta 1$ mediadas que aumentam o consumo de O_2 miocárdico, ações $\beta 2$ mediadas que levam a vasodilatação e ações $\alpha 1$, que levam a vasoconstrição. Sob condições normais, o exercício induz vasodilatação $\beta 2$ dependente, resultando em um aumento de fluxo relativo, quando comparado ao consumo de oxigênio miocárdico. Este mecanismo neural produz uma vasodilatação transiente antes daquela mediada por metabólitos locais que ocorre durante o exercício, prevenindo o desenvolvimento de isquemia subendocárdica durante períodos de aumento de demanda. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.2. Mediadores Vasoativos Parácrinos

Há um grande número de agentes Parácrinos que podem afetar o tônus coronário em situações normais e patológicas que não estão relacionados ao controle circulatório coronário normal. Esses fatores são liberados por trombos na artéria epicárdica após a ativação da cascata trombótica iniciada pela ruptura da placa. Eles podem modular o tônus epicárdico em regiões próximo a placa rompida e que ainda são responsivas a estímulo, levando a alterações no significado fisiológico da estenose. A serotonina liberada por plaquetas ativadas causa vasoconstrição em artérias de condução normais e ateroscleróticas e pode aumentar a severidade funcional de uma estenose dinâmica de artéria coronária através da superposição de vasoespasmos. Por outro lado, a serotonina dilata as arteríolas coronárias e aumentam o fluxo através da liberação de NO endotélio dependente. Na aterosclerose ou em circunstâncias nas

quais a produção de NO não é adequada, o efeito direto no músculo liso predomina e a resposta da microcirculação é a vasoconstrição. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Tromboxano A₂ é um potente vasoconstritor que é um produto do metabolismo da endoperoxidase liberado durante a agregação plaquetária. Ele produz vasoconstrição de artérias de condução bem como de vasos de resistência, podendo assim aumentar a isquemia miocárdica aguda. O ADP é um vasodilatador derivado de plaquetas que relaxa os microvasos coronários e as artérias de condução. Essa vasodilatação é mediada por NO e abolida com a remoção do endotélio. A trombina normalmente leva a vasodilatação *in vivo*, que é dependente do endotélio e mediada pela liberação de prostaciclina e NO. *In vitro*, ocorre liberação de tromboxano A₂ levando a vasoconstrição em estenoses epicárdicas onde a vasodilatação dependente do endotélio está prejudicada. Em artérias coronárias de resistência a trombina age como um vasodilatador endotélio dependente e aumenta o fluxo coronário. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.3. Vasodilatadores Farmacológicos

Os efeitos dos vasodilatadores farmacológicos no fluxo coronário refletem ações diretas no músculo liso vascular e ações secundárias no ajustamento do tônus arterial. A dilatação do fluxo mediada pode amplificar a resposta ao vasodilatador, enquanto ajustes autorregulatórios podem superar a vasodilatação em um segmento da microcirculação e restaurar o fluxo normal. A nitroglicerina dilata as artérias epicárdicas de condução e as pequenas artérias de resistência mas não aumenta o fluxo coronário no coração normal. Uma observação tardia reflete o fato que a vasodilatação arteriolar transiente é superada pelo escape da autorregulação, que retorna a resistência coronária aos níveis controle. A nitroglicerina pode produzir vasodilatação de grandes artérias de resistência o que melhora a distribuição da perfusão no subendocárdio quando a vasodilatação NO dependente não está adequada. Também ocorre melhora da perfusão endocárdica pela redução da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo através da vasodilatação sistêmica na insuficiência cardíaca. Também ocorre vasodilatação em vasos coronários colaterais. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Os bloqueadores dos canais de cálcio produzem relaxamento através do músculo liso vascular e possuem vários graus de vasodilatação. São efetivos em prevenir o vasoespasmos coronário superposto a estenose em artérias normais bem como em alguns casos de Angina. Eles também vasodilatam os vasos coronários de resistência, sendo que neste contexto os

derivados da dihidropiridina como a nifedipina são particularmente potentes e podem precipitar a isquemia subendocárdica na presença de estenose crítica, podendo ocorrer o roubo coronário, que é a redistribuição de fluxo transmural, assim como taquicardia e hipotensão transitória, principalmente com aqueles de meia vida mais curta. A adenosina dilata as artérias coronárias através da sua ligação ao receptor A₂ no músculo liso vascular sendo independente do endotélio em arteríolas isoladas de corações humanos doentes. A adenosina tem diferente sensibilidade na microcirculação, com diferentes efeitos em vasos de resistência, principalmente naqueles menores que 100 µm. Artérias maiores dilatam via um mecanismo NO dependente devido ao stress em suas paredes. (Canty Jr. at Duncker 2015)

O dipiridamol produz vasodilatação pela inibição da recaptção de adenosina produzida pelos miócitos cardíacos. Tem ações semelhantes às da adenosina, porém tem ação mais prolongada que esta. A papaverina é um vasodilatador coronário de curta duração que foi o primeiro agente a ser utilizado para vasodilatação intracoronária. Ele causa relaxamento do músculo liso vascular pela inibição da fosfodiesterase e do aumento do AMPc. Suas ações são independentes do endotélio. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.4. Vasoespasmo Coronariano

O vasoespasmo coronariano resulta numa oclusão funcional da artéria coronária que é reversível pela vasodilatação com nitrato. Ocorre mais comumente em pontos de estenose levando a um comportamento obstrutivo dinâmico que pode dissociar os efeitos na perfusão da severidade da estenose anatômica. Na doença coronária, provavelmente a ruptura do endotélio influi no vasoespasmo local. A vasodilatação normal dos autacóides e da estimulação simpática é convertida em resposta vasoconstritora por causa da falta de competição com a vasodilatação endotélio dependente. A falta de vasodilatação endotélio dependente é um fator permissivo para o vasoespasmo, porém não causa o mesmo, sendo necessário um gatilho. O mecanismo responsável por uma variedade de Angina com artéria coronária normal, chamada Angina de Prinzmetal é menos claro. Dados em animais mostram uma sensibilização de mecanismos vasoconstritores intrínsecos. As artérias coronárias demonstram uma hipersensibilidade a agentes vasoconstritores *in vivo* e *in vitro* e apresentam resposta vasodilatadora reduzida. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Alguns estudos tem mostrado que a Rho, uma proteína ligante da guanosina trifosfato (proteína cinase Rho) pode sensibilizar o músculo liso ao cálcio pela inibição da atividade da miosina fosfatase através do efetor proteína Rho cinase. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.5. Avaliação Fisiológica da Estenose da Artéria Coronária

A avaliação fisiológica da severidade da estenose é um componente crítico na abordagem dos pacientes com doença cardiovascular. A estenose da artéria epicárdica devida a aterosclerose aumenta a resistência coronária e diminui o fluxo máximo de perfusão miocárdica. Anormalidades no controle da microcirculação coronária podem contribuir para a isquemia miocárdica em alguns pacientes. O fator isolado mais importante na determinação da resistência ao fluxo na estenose é a menor área seccional ao longo da lesão, visto que a resistência é inversamente proporcional ao quadrado da área de secção da estenose. O comprimento bem como a área de secção pós-estenose são determinantes menos importantes na maioria das lesões coronárias. (Canty Jr. at Duncker 2015)

O remodelamento arterial difuso na parte externa da parede da artéria com espessamento da parede arterial é comum na doença aterosclerótica porém não altera as características do fluxo x pressão em uma dada geometria da estenose. Por outro lado, o remodelamento difuso intraluminal reduz efetivamente a área mínima da lesão e pode levar a uma superestimação da severidade da estenose, usando o diâmetro relativo e a medida da área e ainda contribui para uma significativa queda de pressão que também reduz a perfusão máxima. A queda de pressão torna-se fluxo dependente e varia com o quadrado do fluxo ou velocidade do fluxo. Como resultado a resistência da estenose aumenta progressivamente durante a vasodilatação. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Devido a autorregulação coronária, o fluxo permanece constante mesmo com o aumento da severidade da estenose. Durante o repouso a perfusão não identifica a estenose significativa do ponto de vista hemodinâmico. Em contrapartida a relação pressão x fluxo durante a máxima vasodilatação é mais sensível para identificar aumento na severidade da estenose. Há uma substancial reserva de fluxo coronário que aumenta o valor do repouso em até 5 vezes. Não há queda de pressão significativa através da estenose até a mesma exceder um valor de 50%, que corresponde a uma diminuição de 75% do diâmetro interno do vaso. Quando a severidade da estenose excede 50% há uma redução na pressão distal da coronária, que é o principal

determinante da perfusão da microcirculação. Uma estenose crítica, em que a reserva de fluxo coronário é completamente exaurida no repouso, usualmente ocorre quando a severidade da estenose ultrapassa 90%. Nessa situação, a dilatação farmacológica dos vasos epicárdicos de resistência resulta na redução da pressão na coronária distal, que redistribui o fluxo através do subendocárdio, levando ao “roubo de fluxo”. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Novos métodos de propedêutica levam a crer que anormalidades no controle da microcirculação coronária contribuem para o significado funcional da estenose em vasos epicárdicos isolados bem como para a presença de fluxo anormal em artérias normais. Muitas abordagens são necessárias para definir as limitações na perfusão miocárdica devido a severidade da estenose versus as anormalidades da microcirculação. Os três maiores índices geralmente usados para avaliar a reserva de fluxo coronário são: fluxo absoluto, relativo e fracional. (Canty Jr. at Duncker 2015)

O fluxo de reserva absoluto é expresso como a relação entre o fluxo durante a vasodilatação máxima e o fluxo em repouso em uma dada região do coração e quantifica a habilidade do fluxo em aumentar acima do valor do repouso. O fluxo de reserva absoluto não é alterado apenas por fatores que alteram o fluxo máximo mas também por fatores que alteram o fluxo de repouso, sendo diminuído por aumento no fluxo de repouso ou redução da perfusão máxima. Na ausência de aterosclerose difusa ou aumento do VE, o valor do fluxo de reserva absoluto em humanos conscientes é semelhante àqueles em animais e corresponde a quatro ou cinco vezes o valor do fluxo durante o repouso. Uma limitação importante da medida do fluxo de reserva absoluto é que uma estenose importante não pode ser dissociada de alterações funcionais na microcirculação. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Medida do fluxo relativo de reserva coronário é pedra angular na identificação não invasiva de estenose coronária hemodinamicamente importante. Diferenças relativas na perfusão regional por grama de tecido são medidas durante a vasodilatação farmacológica máxima ou durante stress induzido por exercício e expresso como uma fração de fluxo para regiões normais do coração. Esta técnica é insensível a variações na pressão arterial média, frequência cardíaca e pré-carga. Outra técnica usa a medida invasiva de fluxo de reserva absoluto e deriva o fluxo de reserva relativo dividindo o fluxo de reserva absoluto em um vaso estenótico pelo fluxo de reserva absoluto em um território remoto normalmente perfundido. Embora dados relacionados ao déficit de perfusão estejam disponíveis, nenhum estudo de imagem foi conduzido para avaliar quantitativamente a severidade do stress ou redução do fluxo durante a vasodilatação como uma medida contínua. Entretanto, conceitualmente, este deveria ser similar ao fluxo fracional de reserva. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A pressão coronária medida distal à estenose durante a vasodilatação é diretamente proporcional à perfusão durante a vasodilatação máxima. O fluxo fracional de reserva é um índice indireto determinado pela medida do *drive* pressórico do fluxo da microcirculação distal para a estenose (pressão coronária distal menos pressão venosa coronária) relativo ao *drive* pressórico coronário presente na ausência de estenose (pressão aórtica média menos pressão venosa coronária). Este cálculo assume a linearidade da relação fluxo/pressão durante a vasodilatação, bem como que a pressão venosa coronária seja zero. Isso resulta no índice clínico simplificado fluxo fracional de reserva, FFR (pressão coronária distal média dividida pela pressão aórtica média). Embora derivada, as medidas são conceitualmente similares àquelas do fluxo coronário de reserva relativo. Eles são atrativos para uso clínico nos quais eles podem imediatamente acessar o significado fisiológico de uma estenose intermediária para ajudar a guiar decisões no que se refere a intervenções coronárias e não são afetados pelo fluxo de repouso. O FFR também pode ser usado para medir os efeitos funcionais de uma lesão residual após intervenção coronária percutânea. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Uma grande vantagem do FFR é que ele agora é considerado prognóstico, incluindo dados de um estudo randomizado que mostrou que FFR maior que 0,75 é associado com excelente resultado no futuro, melhor que a intervenção profilática. Coletivamente estes estudos mostram a importância da isquemia determinando prognóstico e o uso de um guia fisiológico para determinar a necessidade de intervenção coronária percutânea em doença cardíaca isquêmica estável. Infelizmente FFR pode medir apenas o significado funcional da estenose de artérias epicárdicas e não pode aferir limitações na perfusão miocárdica oriundas de anormalidades no fluxo de reserva da microcirculação em vasos coronários de resistência. Embora simples medidas de FFR são criticamente dependentes da vasodilatação farmacológica máxima, o que pode levar a superestimar a severidade da estenose se a vasodilatação for submáxima na ocasião da medida. Ignorar a pressão basal do fluxo coronariano, assumindo que essa seja igual a zero bem como a curvilinearidade da relação fluxo/pressão diastólica poderá levar o FFR a superestimar o significado fisiológico da estenose. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Vários estados fisiopatológicos podem acentuar os efeitos do diâmetro fixo das artérias coronárias com estenose e levar a isquemia subendocárdica durante o stress na presença de artérias normais. Fatores comuns que afetam o controle da resistência na microcirculação independente da severidade da estenose coronária são: hipertrofia de VE, doença microvascular coronária e resistência a vasodilatação mediada pelo NO, que é resultado de muitos fatores de risco para doença arterial coronária. Os efeitos da hipertrofia de VE no fluxo coronário de reserva são complexos e necessitam ser pensados em termos de fluxo absoluto bem como fluxo

por grama de tecido miocárdico. Com a hipertrofia, o fluxo em repouso por grama de tecido miocárdico permanece constante porém o aumento da massa do VE necessita de um aumento no nível absoluto do fluxo de repouso (mL/min) através da artéria coronária. A hipertrofia patológica não resulta em apreciável proliferação vascular e a resistência dos vasos coronários permanece inalterada. O fluxo máximo absoluto durante a vasodilatação permanece inalterado, mas o aumento na massa do VE reduz a perfusão máxima por grama de tecido. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Os efeitos da disfunção microvascular coronária primária na redução do fluxo de reserva são similares àqueles da hipertrofia de VE mas diferem em termos de efeito do fluxo máximo coronário. Na doença microvascular o fluxo absoluto no repouso permanece normal e é reduzido durante a vasodilatação. Como o fluxo através da estenose durante a vasodilatação é o maior determinante da queda de pressão e consequentemente da pressão coronária distal, estenoses semelhantes terão menor gradiente de pressão e maior pressão distal em um paciente com doença microvascular do que naquele com hipertrofia de VE. Perturbações no controle do fluxo microvascular podem ser devido a anormalidades locais no controle da resistência do vaso devido a uma vasodilatação prejudicada do endotélio por causa da inativação do NO associada a fatores de risco de doença da artéria coronária. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Estudos na microcirculação *in vivo* demonstraram que a inibição da produção de NO previne a vasodilatação máxima nas artérias de resistência em resposta ao estiramento. Esse efeito limitador provavelmente reflete uma resistência transmural excessiva nas artérias penetrantes, as quais são otimizadas pelo estímulo metabólico para a vasodilatação e extremamente dependentes do estiramento como estímulo local para a vasodilatação. Essas anormalidades funcionais amplificam os efeitos da estenose, resultando no desenvolvimento de isquemia subendocárdica com baixa carga de trabalho. A variabilidade na disfunção microvascular durante a resposta vasodilatadora farmacológica submáxima pode ter um impacto significativo na medida da significância fisiológica da estenose coronária usando FFR. Disfunção microvascular na artéria coronária normal atenua o fluxo coronário de reserva. Para uma dada estenose, o FFR aferido na presença de doença microvascular será maior que aquele quando a resposta vasodilatadora é normal. Quando a vasodilatação máxima não é realizada, a FFR subestimar a severidade fisiológica da estenose. Isso provavelmente contribui para algum grau de discordância entre FFR e fluxo coronário de reserva observado em alguns estudos clínicos, mostrando a importância de combinar índices derivados do fluxo e pressão para aferir a reserva vasodilatadora total do leito coronário. Quando aferidas juntas essas medidas tem o potencial de identificar circunstâncias em que uma mistura de anormalidades devido a estenose

e microcirculação anormal contribuem para o impacto funcional da estenose coronária. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.6. A Circulação Colateral Coronária

Proliferação de coronárias colaterais ocorrem em resposta ao stress repetido causado pela isquemia bem como pelo desenvolvimento de um gradiente de pressão interarterial transiente entre o vaso fonte e o vaso receptor através de um processo chamado arterio gênese. A pressão coronária distal de repouso cai substancialmente quando a severidade da estenose excede 70% resultando em um gradiente de pressão interarterial que aumenta o estiramento endotelial pelo stress em colaterais menores que 200 μ m de diâmetro. Isso causa um progressivo alargamento das colaterais através de um processo dependente de forças físicas e fatores de crescimento que é mediado via NOS. Pacientes cuja vasodilatação mediada pelo NO esteja prejudicada devido a fatores de risco coronário pode ter uma habilidade limitada para desenvolver colaterais em resposta a estenose coronária crônica. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A resistência da microcirculação distal dependente de colaterais parece ser regulada por mecanismos similares àqueles presentes na circulação normal, porém é caracterizada por uma vasodilatação endotélio dependente prejudicada quando comparada a circulação normal. A zona remota, normalmente perfundida, em corações com circulação colateral mostram alterações no controle da resistência dos vasos, sugerindo que as anormalidades não são restritas às áreas dependentes das colaterais. A extensão em que essas alterações na microcirculação alteram o metabolismo normal e a autorregulação coronária nas áreas dependentes das colaterais e nas áreas remotas é desconhecida. A resistência das colaterais é o maior determinante da perfusão, sendo que a pressão coronária distal a uma obstrução crônica é quase no limite inferior da autorregulação. Devido a isso a perfusão subendocárdica é criticamente dependente da pressão média da aorta e da pré-carga do ventrículo esquerdo. A isquemia é facilmente provocada por hipotensão arterial sistêmica, aumento na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e taquicardia. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.7. Consequências Metabólicas e Funcionais da Isquemia

A cessação súbita da perfusão regional após a oclusão da artéria coronária rapidamente leva a cessação do metabolismo aeróbico, depleção de fosfato de creatina e comprometimento da glicólise anaeróbia. Ocorre ainda o acúmulo de lactato tecidual, a progressiva redução dos níveis de ATP e acúmulo de metabólitos. Se a isquemia continua ocorre acidose tecidual e há um efluxo de potássio para o espaço extracelular. Níveis de ATP abaixo daqueles requeridos para manter a atividade da membrana resultam em morte do miócito. A evolução temporal e a extensão da irreversibilidade da injúria tecidual após a obstrução coronária é variável e depende da localização transmural, do fluxo residual e de determinantes hemodinâmicos do consumo de oxigênio. Injúria miocárdica irreversível começa 20 minutos após a oclusão na ausência de colaterais significativas. O início ocorre no subendocárdico, progredindo até a camada subepicárdica. Fatores que aumentam o consumo miocárdico de oxigênio como taquicardia ou reduzem o aporte de oxigênio como a anemia e a hipotensão aceleram a progressão da irreversibilidade. Por outro lado, episódios repetidos de isquemia reversível ou angina que ocorrem antes da oclusão podem reduzir a sua irreversibilidade através do pré-condicionamento. Em pacientes com doença coronária crônica, o fluxo residual através da obstrução ou através das colaterais é o fator mais importante para determinar o tempo da irreversibilidade. (Canty Jr. et al. Duncker 2015)

Morte celular ocorre devido a múltiplos mecanismos no infarto do miocárdio. A reperfusão imediata causa necrose do miócito e ruptura do sarcolema, com liberação do conteúdo celular no espaço extracelular. Ocorre a amplificação da injúria pela entrada de leucócitos na área lesada. Posteriormente, o miócito pode programar sua morte ou apoptose, piorando a injúria mais tarde. A apoptose é a involução coordenada de miócitos que circundam a área inflamada. É um processo dependente de energia e as células podem ser forçadas a seguir a via da necrose se a energia estiver em níveis criticamente baixos. Isquemia reversível é consideravelmente mais frequente que a injúria irreversível. A isquemia induzida pelo suprimento pode aumentar na oclusão transitória coronária, devido a espasmo ou trombose transitória, levando a uma isquemia transmural semelhante àquela do infarto. A isquemia induzida pela demanda aumenta devido a inabilidade em aumentar o fluxo em resposta ao aumento do consumo miocárdico de oxigênio no qual a isquemia afeta predominantemente o subendocárdio. Isso leva a diferentes efeitos no relaxamento diastólico, com a isquemia

induzida pelo suprimento aumentando a complacência do ventrículo esquerdo e a isquemia induzida pela demanda reduzindo-a. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A oclusão coronária resulta em um queda imediata na saturação coronária venosa de oxigênio, com redução na produção de ATP. Isso leva a um declínio regional na contração com vários batimentos atingindo a discinesia em um minuto, levando a alterações concomitantes que incluem a redução na contratilidade global do ventrículo esquerdo, aumento progressivo na pressão diastólica final do mesmo ventrículo e queda na pressão sistólica. Alterações significativas no segmento ST ocorrem em 2 minutos com o efluxo de potássio para o extracelular atingindo níveis críticos. A dor no peito é variável e geralmente é um dos últimos eventos durante a evolução da isquemia. Com a restauração da perfusão a sequência de eventos é inversa, porém a contratilidade miocárdica permanece deprimida, caracterizando o miocárdio atordoado. Eventos semelhantes ocorrem na isquemia induzida pelo exercício, embora o tempo de evolução seja maior por que os eventos se iniciam no subendocárdio. Por causa da pausa temporal entre o desenvolvimento da angina e outros fatores, muitos episódios de depressão do segmento ST são silenciosos e também muitos episódios silentes no ECG podem ser detectados apenas por métodos mais sensíveis. Quando a pressão distal a estenose cai abaixo do limite inferior da pressão de perfusão, ocorre isquemia subendocárdica. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Quando a isquemia atinge um ponto de equilíbrio ocorre uma sincronização entre perfusão e contração levando a um menor consumo energético, fenômeno chamado de hibernação de curto prazo. Esse novo equilíbrio entre suprimento e demanda é refletido pela regeneração do ATP e resolução da produção de lactato, apesar da hipoperfusão persistente. Porém a habilidade da hibernação de curto prazo prevenir a necrose é limitada pela duração e severidade da isquemia, com injúria irreversível se desenvolvendo em períodos superiores a 12 ou 24 horas. Várias consequências tardias da isquemia após a reperfusão do miocárdio normal ser reestabelecida tem sido documentada. Isso vai refletir de forma aguda ou tardia na função regional, bem como proteger o coração de episódios subsequentes de isquemia. (Canty Jr. at Duncker 2015)

A maioria dos estados crônicos resultam em um miocárdio hibernante, caracterizado pela disfunção contrátil crônica e mecanismos celulares regionais que causam um “downregulation” na contratilidade e no metabolismo do coração, também o protegendo de uma injúria irreversível. Na clínica é difícil separar os vários mecanismos para a disfunção miocárdica que ocorre após a isquemia, pois eles podem existir em extensões variadas no mesmo coração. A função miocárdica é rapidamente normalizada após um único episódio de isquemia com menos de 2 minutos de duração. Quando a isquemia aumenta em duração ou

severidade ocorre uma pausa até a recuperação da função cardíaca após o fluxo sanguíneo ter sido reestabelecido. A função miocárdica regional permanece deprimida por mais de 6h após a resolução da isquemia quando ocorre uma oclusão de 15 minutos sem necrose tecidual, fenômeno conhecido como miocárdio atordoado. Nesses casos ocorre uma dissociação entre função e fluxo subendocárdico. O miocárdio atordoado pode ocorrer também após isquemia demanda induzida. Áreas de miocárdio atordoado podem coexistir com áreas de injúria miocárdica irreversível, contribuindo para a melhora da função miocárdica tempo dependente após o infarto. (Canty Jr. at Duncker 2015)

É importante o reconhecimento do miocárdio atordoado sob o ponto de vista clínico pois o mesmo normaliza sua função com a estimulação com vários agentes inotrópicos como os agonistas beta adrenérgicos. Diferente de outros estados funcionais, a função normal retornará em uma semana, desde que não haja isquemia recorrente. Se episódios de isquemia reversível ocorrerem antes da normalização da função, eles podem levar a um estado de disfunção persistente. Miocárdio disfuncional viável é definido como alguma região do miocárdio em que a função contrátil melhora após a revascularização coronária. Normalização funcional completa é a regra após a isquemia aguda mas a exceção é um miocárdio cronicamente disfuncional. O tempo de recuperação depende da duração e severidade da isquemia. Alguns estudos clínicos tem avaliado a presença de reserva contrátil durante a administração de dobutamina como um preditor da função reestabelecida. Embora isso demonstre aproximadamente a função que será recobrada, não distingue as diversas causas desse estado patológico. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Disfunção segmentar crônica devido a vários episódios de isquemia, muitas vezes silentes sob o ponto de vista clínico, é comum e está presente no território coronário de 60% dos pacientes com miocardiopatia isquêmica. Quando o fluxo de repouso relativo em uma região disfuncional remota distal a obstrução é normal esta região é cronicamente atordoada. Quando o fluxo de repouso é reduzido sem sinais ou sintomas de isquemia, trata-se de miocárdio hibernante. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Muitos pacientes com miocárdio hibernante apresentam disfunção de ventrículo esquerdo ao invés de sintomas de isquemia. Estudos em animais mostraram que a redução do fluxo relativo em repouso é consequência e não causa da disfunção contrátil. Foi demonstrado que o miocárdio cronicamente atordoado precede o desenvolvimento do miocárdio hibernante após 3 meses. Esta progressão de miocárdio atordoado (fluxo de repouso normal) para o miocárdio hibernante (fluxo reduzido) é relatada por ter significância funcional na região do suprimento da estenose crônica. Isso provavelmente reflete a propensão ao desenvolvimento

repetido de isquemia induzida por demanda ou suprimento. A apoptose é particularmente proeminente durante a transição do miocárdio cronicamente atordoado para o miocárdio hibernante, quando ocorre perda de aproximadamente 30% dos miócitos regionais. Essa perda celular resulta em hipertrofia compensatória em outros miócitos, a fim de manter a elasticidade da parede do órgão. Alterações celulares globais também têm sido relatadas em pacientes sem estenose, sugerindo que alterações estruturais podem ser resultantes de pré-carga cronicamente elevada. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Variabilidade na regulação das vias de sobrevivência em resposta a isquemia repetida tem sido bem documentadas. Um mecanismo interessante ligando alterações metabólicas a cardioproteção é a “downregulation” regional da cinase glicogênio sintase 3β , que pode melhorar a morte celular e também explica o aumento tecidual do glicogênio no miocárdio hibernante. Estudos experimentais em animais sem falência cardíaca mostraram aumento de proteínas antiapoptóticas e de stress como a HSP-70. Em humanos, aumento de proteínas pró-apoptóticas, um perfil de morte celular progressiva e fibrose tem sido descrito em biópsias de pacientes com miocárdio hibernante e falência cardíaca. A variabilidade encontrada entre os estudos provavelmente reflete a frequência e severidade da isquemia, a modulação pela ativação neuro-hormonal, a falência cardíaca e a complexidade da expressão temporal adaptativa e mal adaptativa no miocárdio exposto a isquemia crônica repetida. Nesse sentido, a importância fisiológica da estenose tem sido o maior determinante da adaptação intrínseca do miocárdio a isquemia. (Canty Jr. at Duncker 2015)

Uma vez adaptada, a resposta metabólica e contrátil do miocárdio hibernante parece estar dissociada de determinantes externos do trabalho cardíaco. Como resultado, aumento submáximo no consumo de O_2 pode ocorrer sem levar imediatamente a isquemia subendocárdica. A resposta contrátil do miocárdio hibernante é amortecida e parcialmente relacionada a “downregulation” regional que ocorre no acoplamento da adenil ciclase β adrenérgica, similar àquele encontrado globalmente na falência cardíaca avançada. Este efeito pode estar relacionado a um sobrefluxo local de norepinefrina. A resultante falta de homogeneidade na função nervosa simpática miocárdica pode ser uma das razões responsáveis pela vulnerabilidade do miocárdio hibernante experimental em desenvolver arritmias ventriculares letais. O miocárdio denervado permanece como um forte preditor de morte por arritmias em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. (Canty Jr. at Duncker 2015)

1.8. Isquemia Miocárdica ou Infarto

A causa mais séria e mais comum de desconforto torácico agudo é a isquemia miocárdica ou infarto, que ocorre quando o suprimento miocárdico de oxigênio é inadequado para a demanda. A isquemia miocárdica geralmente ocorre em coronárias com aterosclerose, porém também pode ocorrer devido a alterações dinâmicas em componentes da resistência vascular da artéria. O espasmo pode ocorrer em pacientes com a artéria normal ou naqueles com a artéria doente, próxima a região da placa aterosclerótica e em artérias menores. Causas menos comuns de baixo fluxo coronário são síndromes que comprometem o orifício ou lúmen da artéria como arterite coronária, aortite proximal, dissecação espontânea de coronária, dissecação de aorta proximal, embolia coronária por endocardite infecciosa ou não, ou por trombo em átrio ou ventrículo esquerdo, ponte miocárdica ou ainda doença congênita das coronárias. (Sabatine at Cannon 2015)

A manifestação clássica da isquemia é a Angina, que é descrita como peso, pressão ou aperto no peito, queimor ou dificuldade para respirar. Esse desconforto frequentemente irradia para ombro, pescoço ou braço e geralmente aumenta de intensidade em um período de poucos minutos. A dor pode começar com exercícios físicos ou stress fisiológico, porém o mais comum é que ocorra sem fatores precipitantes óbvios. Dor torácica atípica reduz a probabilidade de isquemia miocárdica ou injúria. Dados de grandes populações de pacientes com dor torácica aguda indicam que a Síndrome Coronariana Aguda ocorre naqueles com dor atípica a uma frequência suficiente em que um único fator não é suficiente para excluir isquemia miocárdica. Alguns clínicos falam em equivalente anginoso, que é a dor no ombro ou mandíbula na ausência de dor torácica ou dispnéia, náusea ou vômito e sudorese. Mulheres, idosos e diabéticos tendem a relatar sintomas atípicos de isquemia miocárdica. (Sabatine at Cannon 2015)

1.9. Avaliação Clínica

Guidelines da ACC e AHA enfatizam que pacientes com suspeita de Síndrome Coronariana Aguda não deverão ser avaliados apenas por telefone, mas ter acesso rápido a uma avaliação médica e ECG de 12 derivações. Esses mesmos guidelines recomendam fortemente o encaminhamento do paciente a uma unidade diagnóstica especializada caso o mesmo

apresente desconforto torácico por mais de 20 minutos em repouso, instabilidade hemodinâmica, síncope ou pré-síncope. O transporte em veículo privado é aceitável caso possa ser realizado em até 30 minutos. Pacientes com as seguintes queixas devem ser imediatamente encaminhados para avaliação médica:

- dor no peito, pressão, aperto ou peso, dor que irradia para o pescoço, mandíbula, ombro, costas, um ou ambos os braços;
- indigestão ou azia, náusea e/ou vômito associado com desconforto torácico;
- dispnéia - “encurtamento persistente da respiração”;
- fraqueza, tontura, perda de consciência;

Para esses pacientes a avaliação inicial inclui anamnese, exame físico, ECG, radiografia de tórax e dosagem dos marcadores de isquemia miocárdica. Caso não haja emergência, uma anamnese detalhada deve ser realizada. (Sabatine at Cannon 2015)

A Síndrome Coronariana Aguda é tipicamente descrita como uma pressão difusa subesternal que começa gradualmente, irradia para mandíbula ou braço, piora com o esforço e é aliviada pelo descanso ou nitroglicerina. A angina tende a se manifestar da mesma forma no mesmo paciente, o que leva à comparação com episódios anteriores. Existem 8 fatores na história da Síndrome Coronariana Aguda com razão de probabilidade maior que 1 e 6 fatores com razão de probabilidade menor que 1. (Sabatine at Cannon 2015)

<u>Tipo de Dor/Maior probabilidade IAM</u>	<u>Razão de probabilidade</u>
Irradiação para MSD ou ombro	4,7%
Irradiação para MMSS ou ombros	4,1%
Associada com esforço	2,4%
Irradiação para MSE	2,3%
Associada com sudorese	2,0%
Associada com náusea e vômito	1,9%
Pior que a angina anterior ou semelhante ao IAM anterior	1,8%
Descrita como pressão	1,3%
<u>Tipo de Dor/Menor probabilidade IAM</u>	<u>Razão de probabilidade</u>
Descrita como pleurítica	0,2%
Descrita como posicional	0,3%
Descrita como pontada	0,3%
Reprodutível com palpação	0,3%
Localização inframamária	0,8%
Não associada com esforço	0,8%

Somada às características de um episódio agudo a presença de fatores de risco para a aterosclerose aumenta a probabilidade de que a dor no peito seja devido a isquemia miocárdica. Uma história de Infarto do Miocárdio está associada não apenas a alto risco para doença obstrutiva coronária mas também com alta probabilidade de doença em múltiplos vasos. Pacientes jovens com menor risco para Síndrome Coronariana Aguda deverão ser avaliados cuidadosamente quanto ao uso recente de cocaína. (Sabatine at Cannon 2015)

O exame físico inicial de pacientes com dor torácica aguda deverá identificar potenciais causas desencadeantes de isquemia miocárdica como hipertensão descompensada, comorbidades importantes como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, complicações hemodinâmicas como Insuficiência Cardíaca Congestiva, nova regurgitação mitral ou hipotensão. Além dos sinais vitais o exame físico deverá incluir a pesquisa de sopros e ausências de pulsos, o que sugeriria doença vascular extracardíaca. Pacientes cujo exame clínico não sugerem isquemia miocárdica devem ter outras patologias graves como Dissecção de Aorta e Embolia Pulmonar excluídas. (Sabatine at Cannon 2015)

Um ECG deverá ser obtido 10 minutos após a chegada do paciente com desconforto torácico e ainda mais rápido se suspeita de Síndrome Coronariana Aguda, principalmente se o paciente se beneficiar de reperfusão mecânica ou farmacológica. A obtenção de um ECG pré-hospitalar diminui o tempo porta-diagnóstico e em casos de IAM com Supra ST o tempo porta-balão. Porém a obtenção do mesmo não deve prolongar o atendimento pré-hospitalar e nem o transporte, e sim o inverso, principalmente em pacientes com IAM com Supra ST. O ECG tem papel diagnóstico e prognóstico. Anormalidades persistentes ou transitórias do segmento ST ($>0,05\text{mV}$) que surgem durante o episódio sintomático no repouso e desaparecem com a resolução dos sintomas sugerem fortemente isquemia aguda e doença coronária severa. Alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T ($<0,2\text{mV}$) não ajudam na estratificação do risco. Um ECG normal não exclui Síndrome Coronariana Aguda, porém tem melhor prognóstico que ECG alterado. Além disso, um ECG sem alterações sugestivas de isquemia obtido durante o episódio de dor torácica tem um valor preditivo negativo de 80 a 90%. O risco de infarto do miocárdio é aproximadamente 4% naqueles com história de doença coronariana e 2% naqueles sem história. (Sabatine at Cannon 2015)

<u>Achados do ECG no diagnóstico da SCA</u>	<u>Razão de probabilidade</u>
Nova elevação segmento ST >1,0mm	5,7 - 53,9%
Nova onda Q	5,3 - 24.8%
Alguma elevação do segmento ST	11,2%
Novo defeito de condução	6,3%
Nova depressão do segmento ST	3,0 - 5,2%
Alguma onda Q	3,9%
Alguma depressão do segmento ST	3,2%
Onda T apiculada ou invertida ≥ 1 mm	3,1%
Nova inversão de T	2,4 - 2,8%
Algum defeito de condução	2,7%

A avaliação de um ECG prévio aumenta a acurácia diagnóstica e diminui a chance de admitir um paciente por alterações prévias. ECG seriado aumenta a chance de diagnóstico, principalmente se associado a dosagem seriada de marcadores cardíacos. A monitorização eletrocardiográfica contínua a fim de avaliar alterações do segmento ST é tecnicamente realizável, porém tem contribuição questionável no manejo do paciente. Derivações posteriores podem ser usadas para identificar isquemia no território da artéria circunflexa, que muitas vezes é silente no ECG. O raio X de tórax é feito em todos os pacientes com dor torácica. Não é um exame diagnóstico em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda mas pode mostrar um edema pulmonar devido a disfunção sistólica ou diastólica secundária a isquemia. É um exame mais útil no diagnóstico de outras patologias. (Sabatine at Cannon 2015)

Pacientes com dor torácica sugestiva de Síndrome Coronariana Aguda deverão ter dosados os marcadores de isquemia miocárdica, sendo a Troponina T ou I (cTNT ou cTNI) mais sensível que a CK-MB. Estudos mostram que quando estes testes são anormais o paciente tem grande probabilidade de ter Síndrome Coronariana Aguda. Diferentes genes codificam a Troponina T e I no músculo cardíaco e esquelético, sendo as troponinas cardíacas mais específicas que a CK-MB como marcador de injúria miocárdica. Essa alta especificidade leva a raros falsos positivos. Elevações de Troponina na ausência de sintomatologia clínica sugerem dano miocárdico de outras causas como miocardite, contusão miocárdica, cardioversão. Níveis elevados de Troponina também podem ser encontrados em pacientes renais e sépticos. Coletas seriadas por mais de 12 horas após a chegada ao hospital tem a sensibilidade maior que 95% e a especificidade de 90%. A coleta de uma única amostra deixa a sensibilidade entre 70 e 75%. Ensaios mais sensíveis estão disponíveis, e mesmo trabalhando com amostra única há uma

sensibilidade e especificidade próximo a 90%, com um valor preditivo negativo entre 97 e 99%. A especificidade pode diminuir em pacientes com doença coronária prévia. Amostras seriadas oferecem a possibilidade de alterações na concentração de Troponina entre dois pontos, com aumentos absolutos acima de certos níveis oferecendo maior potencial para especificidade do infarto. Quando alguns ensaios são feitos em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio sem elevação do segmento ST, 72% tem níveis de Troponina circulante acima do percentil 99 dos indivíduos e 28% tem níveis acima do limite de detecção. Em pacientes com Angina Instável, definida como falta de elevação de Troponina aferida pelos ensaios atualmente comercializados, 44% tem níveis de Troponina circulante acima do percentil 99 e 52% tem níveis de detecção acima do limite de detecção basal. Seis a oito horas depois esses valores são respectivamente 82% e 18%. (Sabatine at Cannon 2015)

CKMB era o marcador de escolha para o diagnóstico de infarto do miocárdio antes da dosagem da Troponina. Sua maior limitação era a falta de especificidade, pois ela pode ser encontrada no músculo esquelético, língua, diafragma, intestino delgado, útero e próstata. A relação CKMB/CK Total é limitada pelo fato da fonte ser o músculo esquelético. CK-MB elevada é particularmente comum em pacientes do departamento de emergência devido ao alto número de casos de abuso de álcool e trauma. Uma das vantagens da curta meia vida da CKMB na circulação é poder aferir há aproximadamente quanto tempo ocorreu o infarto. Por exemplo, CKMB normal com Troponina elevada pode significar um pequeno infarto ou um infarto que ocorreu há alguns dias. Também é útil no diagnóstico de reinfarto em pacientes que infartaram há uma semana. (Sabatine at Cannon 2015)

Mioglobina Sérica e Ácido Graxo ligante de proteína cardíaca são moléculas pequenas que se difundem pelo fluído intersticial após a morte celular mais rapidamente que a CK e a Troponina, tornando-se anormal 30 minutos após a lesão. Porém não são específicas para lesão cardíaca. Muitos pacientes com doença de artéria coronária sem evidência de necrose miocárdica tem elevadas concentrações de marcadores inflamatórios, como Proteína C Reativa (PCR), Amilóide Sérico A, Mieloperoxidase ou Interleucina 6. Porém nenhum estudo clínico mostrou aumento dos benefícios com a inclusão destes novos marcadores na admissão ou durante o tratamento dos pacientes. (Sabatine at Cannon 2015)

Nos EUA o FDA aprovou o uso clínico da albumina modificada para a isquemia. O teste de ligação de albumina ao cobalto para detecção de infarto agudo do miocárdio é baseado no fato de que a afinidade da albumina humana por cobalto é reduzida em pacientes com isquemia miocárdica. O D-Dímero é usado em pacientes com dor torácica para excluir tromboembolia pulmonar visto que um valor negativo tem um valor preditivo negativo de 99% em pacientes

com baixa probabilidade. Este exame tem um valor preditivo negativo de 96% para dissecção de aorta. Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e N-terminal pró-BNP) aumentam com o stress da parede ventricular. Esses peptídeos comumente ajudam no diagnóstico de falência ventricular. Os níveis também podem aumentar em caso de isquemia miocárdica transitória e a magnitude da elevação correlaciona-se com o prognóstico. Embora essas elevações não sejam específicas para Síndrome Coronariana Aguda, adicionar a medida do BNP ao algoritmo ajuda a discriminar os resultados e pode modificar a classificação da dor torácica. (Sabatine at Cannon 2015)

Níveis anormais de CK-MB, cTNI e cTNT predizem um risco aumentado para complicações. A idéia de que um paciente com baixa elevação dessas enzimas teve um “pseudoinfarto” deverá ser abandonada. O valor prognóstico da cTNI é comparável àquele da cTNT. (Sabatine at Cannon 2015)

A ACC, AHA e a NACB recomendam a avaliação das Troponinas I e T como primeiros marcadores, sendo também aceitável a CK-MB. A preferência pela Troponina reflete na maior especificidade desses marcadores quando comparado a CK-MB e no valor prognóstico da Troponina elevada na presença de CK-MB normal. Se inicialmente esses marcadores forem negativos, outras amostras deverão ser colhidas 3 e 6 horas depois. (Sabatine at Cannon 2015)

1.10. Algoritmo para Avaliação e Manejo do Paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) Suspeita ou Diagnosticada (modificado)

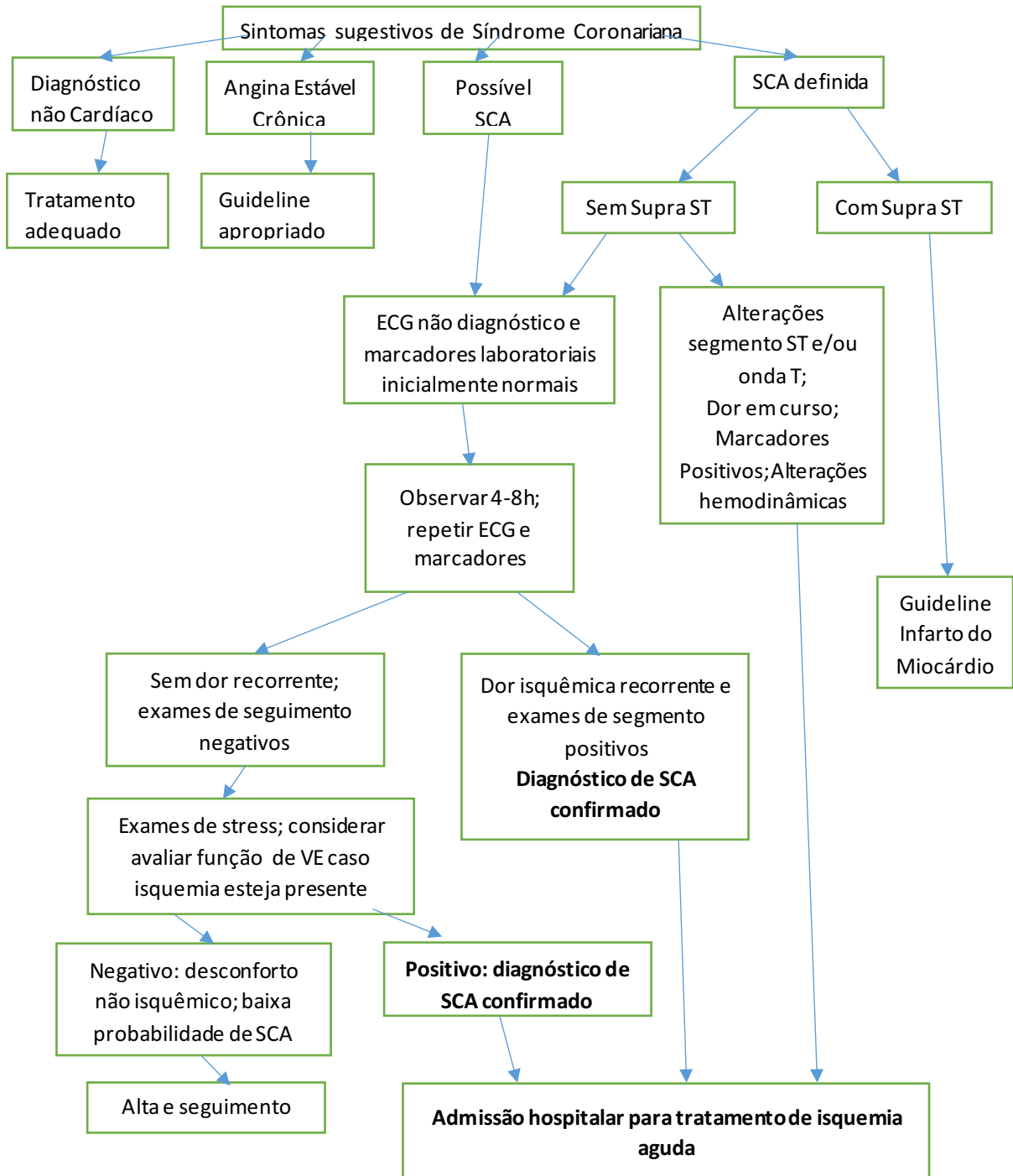


Figura 01: Modificado da Figure 50-2 (Sabatine et Cannon 2015)

De acordo com recomendações da ACC e AHA pacientes com baixo risco para Síndrome Coronariana Aguda ou complicações associadas podem ser observados por 6 a 12h, realizando neste período ECG e dosagem de marcadores de necrose cardíaca. Pacientes com outras evidências de isquemia ou fatores de risco aumentados devem ser admitidos na Unidade

Coronariana. Pacientes com dor recorrente ou sem preditores de risco aumentado podem ser triados para testes não invasivos antes ou depois da alta. Em pacientes de baixo risco, com nenhuma evidência de isquemia miocárdica em ECG seriados e marcadores cardíacos o teste de stress pode ser realizado no paciente externo entre 24h e 72h após o período de dor. Ecocardiografia de stress e exame de imagem com radionucleotídeo podem ser realizados em pacientes cuja interpretação do ECG foi duvidosa ou que não podem ser submetidos ao teste de esforço por alguma limitação física. (Anderson et al. 2007; Sabatine et Cannon 2015)

Em adição aos estudos de stress, os exames com radionucleotídeos podem mostrar se os sintomas do paciente representam isquemia miocárdica. A ecocardiografia com ou sem stress também pode ser usada para detectar anormalidades da parede compatíveis com isquemia, sendo que a presença dessas anormalidades estão correlacionadas a pior prognóstico. A sensibilidade da ecocardiografia de stress parece ser comparável àquela do exame de perfusão miocárdica (85% a 90%) e a especificidade é um pouco melhor (85% a 90% versus 75% a 90%). Como no caso dos exames de perfusão, os resultados são mais difíceis de interpretar em pacientes com infarto prévio. Ecocardiografia com contraste usando agentes de imagem tipo microbolhas tem uma concordância de 77% com exames com nucleotídeos. A combinação entre anormalidades regionais de mobilidade da parede com perfusão miocárdica reduzida tem uma sensibilidade de 80 a 90% e uma especificidade de 60 a 90% para Síndrome Coronariana Aguda. (Sabatine et Cannon 2015)

A RNM também é usada para a avaliação de pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. Em um estudo usando a RNM para quantificar perfusão miocárdica, a sensibilidade para Síndrome Coronariana Aguda foi de 84% e a especificidade de 85%. A adição da imagem T2 pesada, que pode detectar edema miocárdico, ajuda a diferenciar lesões agudas de crônicas e mostra uma especificidade de 96% sem sacrificar a sensibilidade. A Angiografia de artéria coronária tem uma sensibilidade de aproximadamente 90% e uma especificidade de 60 a 90% para estenose maior que 50%. Este exame mostra melhor dados anatômicos que funcionais, sendo mais adequado para seguimento do que para fase aguda da Síndrome. Os mais recentes guidelines da ACC e AHA sugerem a Angiografia coronariana como uma alternativa razoável ao teste de stress em pacientes com baixa ou intermediária probabilidade de doença coronariana. (Sabatine et Cannon 2015)

1.11. Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (Supra ST)

A doença cardíaca isquêmica pode se manifestar clinicamente por angina estável crônica ou Síndrome Coronariana Aguda. Esta última pode se dividir em Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST, Infarto Agudo do Miocárdio sem elevação do segmento ST e angina instável. O quadro inicial do Infarto Agudo sem supra ST e a angina instável são indistinguíveis e a fisiopatologia de ambos serão discutidas juntos. Sintomas sozinhos não são suficientes para distinguir os três tipos de Síndrome Coronariana. Pacientes sem elevação persistente do segmento ST (>20 minutos) em duas ou mais derivações contíguas mas com marcadores de necrose miocárdica alterados são classificados como IAM sem supra enquanto pacientes sem evidência de necrose miocárdica são diagnosticados com angina instável, de melhor prognóstico. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A patogênese das síndromes coronarianas agudas sem supra ST envolvem quatro processos: ruptura de uma placa ateromatosa instável, vasoconstrição arterial coronária, desbalanço entre demanda e suprimento de oxigênio miocárdico, estreitamento progressivo da luz das artérias epicárdicas devido aterosclerose progressiva ou reestenose pós stent, sendo que esses processos não são exclusivos e podem ocorrer simultaneamente. A ruptura ou erosão da placa leva a formação superimposta de um trombo, com um trombo não oclusivo e subsequente déficit na perfusão miocárdica, que quando persistente leva o miocárdio a necrose. A inflamação da parede arterial e a ativação de metaloproteinases produzidas pelas células inflamatórias degradam a parede fibrosa da placa contribuindo para sua instabilidade. A vasoconstrição causa uma obstrução dinâmica do fluxo coronário, que pode resultar de um espasmo das artérias epicárdicas (angina de Prinzmetal) ou de constrição em artérias pequenas, intramurais e musculares, o que leva a aumento da resistência vascular. Essa constrição pode ser devido a vasoconstritores liberados pelas plaquetas, disfunção endotelial ou estímulo adrenérgico. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A primeira etapa na formação do trombo é a injúria vascular ou a disfunção endotelial que causa a adesão das plaquetas na parede arterial através da glicoproteína Ib e do fator subendotelial de von Willebrand. A exposição das plaquetas ao colágeno subendotelial e/ou circulante causa a mudança de forma das mesmas, resultando em sua degranulação, o que libera ADP e Tromboxano A2 que levam a ativação plaquetária e expressão da glicoproteína GP IIb/IIIa. Em paralelo ocorre a ativação da cascata de coagulação pelo fator tecidual com núcleo

rico em lípide exposto na placa. O complexo fator tecidual e fatores de coagulação VIIa e Va levam a formação do fator Xa, que amplifica a formação de fator IIa (trombina). A cascata realiza a transformação do fibrinogênio em fibrina via trombina, que também é um potente ativador plaquetário. A glicoproteína GP IIb/IIIa se liga ao fibrinogênio circulante causando agregação plaquetária e produzindo um trombo de plaqueta-fibrina, cuja porção pode embolizar distalmente e causar necrose miocárdica. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

As anormalidades mais comuns no ECG de 12 derivações são depressão do segmento ST e inversão de onda T, que podem estar presentes quando o paciente está sintomático. É importante comparar com um ECG recente pois podem ocorrer alterações do segmento ST menores que 0,05mV. Elevação transiente do segmento ST por menos de 20 minutos ocorrem em mais de 10% dos pacientes e sugerem vasoespasmos coronários ou um infarto abortado. Inversões profundas de onda T, >0,02mV são compatíveis mas não necessariamente diagnósticas de Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST. Alterações de menor magnitude não ajudam devido a sua baixa especificidade. A isquemia pode ocorrer em um território que não é representado no ECG de 12 derivações, ou pode ser episódica, não aparecendo no ECG inicial. Devido a isso, este exame deverá ser repetido a cada 20 ou 30 minutos até a resolução dos sintomas ou o diagnóstico de Infarto do Miocárdio ser firmado ou excluído. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Uma importante consequência do uso de ensaios de Troponina mais sensíveis é o aumento do diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST em detrimento do diagnóstico de Angina Instável. Essa reclassificação é importante por que alterações menores de Troponina são associadas com pior prognóstico do que naqueles pacientes sem sinais de mionecrose. Essa reclassificação também tem levado a um tratamento mais agressivo de pacientes com “baixa elevação” de Troponina. Outros marcadores também aumentam nos dias e semanas que se seguem ao episódio. Peptídeos Natriuréticos (BNP - peptídeo natriurético cerebral e N-terminal pro-BNP) aumentam em proporção ao grau de distensão ventricular e está correlacionada ao risco de eventos adversos. Em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do Segmento ST, uma dosagem basal em média 40 horas após o evento está fortemente relacionada com o risco de morte, insuficiência cardíaca e infarto agudo nos próximos 10 meses. O nível basal do Peptídeo Natriurético também ajuda a identificar os pacientes que se beneficiarão de tratamento mais agressivo. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A Proteína C Reativa é um marcador de inflamação que está elevado após a Síndrome Coronariana Aguda e cujos níveis persistentemente elevados após a alta estão associados a risco

cardiovascular aumentado a longo prazo. Níveis elevados de glicemia de jejum bem como de hemoglobina glicada apontam para um Diabetes Mellitus, fator que piora o prognóstico. Disfunção renal caracterizada por níveis elevados de creatinina e/ou cystatina C estão associadas com aumento de mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Os objetivos dos testes não invasivos em pacientes portadores de Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST são determinar a presença ou ausência de doença da artéria coronária, estabelecer se doença da artéria coronária é causa da elevação de Troponina em pacientes com outras causas possíveis, avaliar a extensão da isquemia residual após a terapia medicamentosa ter sido iniciada, localizar a isquemia antes da Angioplastia Percutânea eletiva em pacientes com doença multivascular e avaliar a função do VE. Testes farmacológicos ou testes de stress limitados pelos sintomas parecem ser seguros após 24h de estabilização da isquemia, com ausência de sintomas. As contra-indicações incluem isquemia ativa, instabilidade hemodinâmica ou elétrica. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A Angiografia Coronária tem sido a técnica de referência para a imagem da árvore arterial coronária por mais de cinco décadas. A lesão culpada tipicamente exhibe uma estenose excêntrica com bordas salpicadas ou sobrepostas e um pescoço curto. Estes achados angiográficos podem representar uma placa aterosclerótica rompida e/ou trombo. Características que sugerem trombo incluem massa globular intraluminal com a forma arredondada ou polipóide. “Nebulosidade” da lesão sugere a presença de trombo mas este achado não é específico. Aproximadamente 85% dos pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST tem obstrução coronária significativa em pelo menos um dos vasos coronarianos maiores. Muitos tem doença obstrutiva envolvendo múltiplas artérias epicárdicas (10% artéria coronária esquerda, 35% doença em três vasos e 20% doença em dois vasos), enquanto somente 20% tem doença de um vaso isolado. Os 15% remanescentes tem nenhuma evidência de obstrução significativa de artéria coronária e Angioplastia. Em tais pacientes, se a Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST está presente, pode estar relacionada a obstrução microvascular, disfunção endotelial ou espasmo da artéria, sendo que estas situações apresentam um prognóstico mais favorável. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Placa com uma fina capa fibrosa é associada a um alto risco de ruptura se a glicohemoglobina é superior a 8,0%. O risco de eventos isquêmicos recorrentes após um episódio de Síndrome Coronariana Aguda depende da presença e estabilidade de lesões multifocais bem como da lesão responsável pelo evento inicial. Devido ao aumento da

abordagem intervencionista agressiva e bem sucedida das lesões culpadas, o manejo médico agressivo da placa remanescente é necessário para prevenir eventos recorrentes. A porcentagem de pacientes com mais de uma placa ativa na Angiografia tem sido correlacionada com níveis de PCR de alta sensibilidade. Esses achados mostram uma ligação fisiopatológica entre inflamação, doença coronariana ativa difusa e eventos cardíacos recorrentes nos meses e anos seguintes ao evento clínico. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Pacientes com Angina Instável tem mortalidade menor a curto prazo (>2,0% em 30 dias) que os pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST e com Supra ST. O risco de mortalidade precoce em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST é menor do que em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supra ST e está relacionado com a extensão do dano miocárdico e seu comprometimento hemodinâmico. Em contrapartida, o acompanhamento a longo prazo levando em conta mortalidade e eventos não fatais mostra pior evolução em pacientes portadores de Síndrome Coronariana sem Supra ST do que naqueles portadores de Infarto Agudo do Miocárdio com Supra ST. Isso provavelmente é devido a maior idade, maior extensão da doença coronariana e maiores comorbidades em pacientes portadores de Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Existem vários scores de risco para pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST. O score TIMI (trombólise na isquemia miocárdica) identifica sete fatores de risco independentes que se correlacionam diretamente com a morte ou com a recorrência de eventos isquêmicos. O TIMI identifica pacientes de alto risco que podem se beneficiar de uma estratégia invasiva inicial bem como de uma terapia antitrombótica mais agressiva. Este score também prediz a severidade dos achados angiográficos, incluindo a extensão da Doença da Artéria Coronária, perfil dos trombos e fluxo prejudicado. Além do score TIMI temos o índice TIMI (idade em décadas x frequência cardíaca/ pressão arterial sistólica) que prediz mortalidade em pacientes portadores de Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

TIMI score

- Idade maior que 65 anos
- >3 fatores de risco para Doença de Artéria Coronária
- Doença de Artéria Coronária conhecida (>50% estenose)
- Aspirina anterior
- ≥ 2 episódios anginosos nas 24h anteriores
- Elevação do Segmento ST ≥ 5 mm comparada ao ECG inicial
- Aumento dos marcadores cardíacos

Quanto mais itens presentes, maior o risco.

1.12. Tratamento da Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST

O tratamento consiste em duas fases: manejo agudo dos sintomas clínicos e estabilização da lesão ou lesões culpadas e terapia a longo prazo que tem por objetivo a prevenção da progressão da doença e futura ruptura/erosão da placa. Após a avaliação clínica inicial os pacientes com diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST serão abordados de três formas:

Pacientes com urgência de terapia invasiva (>120 minutos):

- Angina Refratária
- Angina Recorrente a despeito do tratamento anti-anginoso agressivo associada com depressão do segmento ST (≥ 2 mm) ou onda T profundamente negativa
- Sintomas clínicos de insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica
- Arritmias que ameaçam a vida como fibrilação ventricular e taquicardia ventricular

Pacientes com necessidade de terapia invasiva precoce (<72h)

- Níveis elevados de Troponina
- Alterações dinâmicas do segmento ST ou da onda T

- Diabetes Mellitus
- Função renal reduzida (RFG < 60 mL/min/1.73m²)
- Fração de ejeção < 40%
- Angina precoce pós Infarto Agudo do Miocárdio
- Angioplastia Percutânea há 6 meses
- Cirurgia de revascularização miocárdica prévia
- Risco alto/intermediário de acordo com score de risco

Pacientes com indicação de tratamento conservador

- Sem dor torácica recorrente
- Sem sinais de insuficiência cardíaca
- Sem anormalidades no ECG inicial ou no ECG obtido 6h e 12h
- Sem elevação de Troponina (admissão, 6h e 12h)

O objetivo principal no tratamento destes pacientes é o alívio dos sintomas isquêmicos e a prevenção de seqüela severa a curto e longo prazo, como Infarto Agudo do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca e morte. A terapia anti-isquemia é multimedicamentosa e estende-se a longo prazo. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Os nitratos são vasodilatadores endotélio dependentes que aumentam o fluxo miocárdico pela vasodilatação coronariana e reduzem a demanda de oxigênio miocárdico pela redução da pré-carga através da venodilatação e da pós-carga através da vasodilatação arterial e diminuição do stress da parede ventricular. Evidências que apoiam o uso de beta bloqueadores em portadores de Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST foram extrapoladas de estudos clínicos antigos realizados em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio. Sua eficácia atual não é clara. Em pacientes com dor refratária apesar da terapia com nitratos e β -bloqueadores, bolus de 2 a 5 mg de morfina podem ser administrados a cada 10 minutos por até 3 vezes, com o paciente devidamente monitorizado. A morfina, além de analgésica e ansiolítica tem efeito venodilatador, que é benéfico por reduzir a pré-carga. Há ainda um efeito tardio benéfico em pacientes com congestão pulmonar. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Os bloqueadores dos canais de cálcio tem efeito vasodilatador e reduzem a pressão arterial. Alguns causam bradicardia, reduzem a contratilidade miocárdica e por consequência o consumo de O₂. Nenhum prejuízo foi observado com tratamento a longo prazo com dihidropiridinas de meia vida longa como a amlodipina ou felodipina em pacientes com disfunção ventricular esquerda documentada e doença de artéria coronária, o que indica que

estes agentes podem ser seguros em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Elevação do Segmento ST e disfunção de ventrículo esquerdo. O ranolazine é um novo agente antianginoso que exerce seu efeito sem alterar a frequência cardíaca ou a pressão arterial. Seu mecanismo de ação predominante é a inibição da corrente de sódio tardia nas células miocárdicas diminuindo alguns dos efeitos deletérios atribuídos a sobrecarga de sódio intracelular e cálcio durante a isquemia. Esta medicação reduz os episódios de isquemia e a necessidade de nitroglicerina em pacientes com Angina Estável crônica tanto em monoterapia quanto em combinação com bloqueadores do canal de cálcio ou β -bloqueadores. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Devido ao papel central da ativação e agregação plaquetária na patogênese da síndrome coronariana aguda a terapia antiplaquetária tem um papel fundamental no tratamento da Síndrome. O ácido acetil salicílico acetila a ciclooxigenase 1 (COX-1) plaquetária e bloqueia a síntese e liberação de Tromboxano A₂ diminuindo a agregação plaquetária e a formação de trombo arterial. A inibição da COX-1 é irreversível levando o efeito antiplaquetário a durar 7 a 10 dias. Vários estudos placebo-controlados demonstraram o benefício da aspirina em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST. Além de reduzir os eventos clínicos precoces ao longo do tratamento, ela reduz a frequência de eventos isquêmicos na prevenção secundária. Parece não haver curva dose-resposta quanto a eficácia, porém a mesma existe no que se refere a sangramento gastrointestinal. Resistência ao ácido acetil salicílico pode ocorrer com o uso crônico em 2 a 8% dos pacientes. Estes pacientes tendem a ter maior risco para a recorrência de efeitos cardíacos. As causas dessa resistência são variadas e incluem pseudoresistência, absorção reduzida, interação com ibuprofeno, super expressão de m-RNA COX-2 e uso de fórmulas de absorção entérica. Raramente um defeito genético ou alguma razão intrínseca estão presentes. Contra-indicação ao ácido acetil salicílico incluem alergia, pólipos nasal, sangramento ativo ou desordem plaquetária conhecida. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A abordagem da Síndrome Coronariana Aguda atualmente inclui dois anti-agregantes plaquetários: o ácido acetil salicílico e um inibidor P2Y₁₂, que pode ser a tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) ou a ciclopentil-triazolopirimidina (ticagrelor). A adição de clopidogrel ao ácido acetil salicílico reduziu a mortalidade cardiovascular, o infarto do miocárdio ou AVC por 20% em pacientes de alto ou baixo risco com Síndrome Coronária Aguda sem Supra ST, independente deles serem tratados com terapia medicamentosa, Angioplastia ou bypass. O prasugrel é uma pró droga como o clopidogrel cujo metabólito é um inibidor irreversível do receptor plaquetário P2Y₁₂, inibindo a agregação plaquetária. Um

estudo demonstrou a superioridade do prasugrel quando comparada ao clopidogrel no que se refere a incidência de trombose do stent. Essa superioridade foi explicada pela menor e mais lenta geração de metabólitos ativos do clopidogrel. Porém o maior efeito antiplaquetário do prasugrel foi associado com maior risco de sangramento, principalmente em maiores de 75 anos e abaixo de 60 kg. Em pacientes que já tiveram AIT ou AVC o prasugrel é contra-indicado. Ticagrelor é um inibidor reversível do receptor plaquetário P2Y₁₂, agindo diretamente na plaqueta e tem uma meia vida de 12 horas. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa bloqueiam a via comum final da agregação plaquetária mediada pela ligação cruzada do fibrinogênio com as plaquetas, que ocorre devido a vários estímulos. Existem três agentes nessa categoria, o abciximab, o eptifibatide e o tirofiban. O primeiro foi aprovado para uso apenas em pacientes submetidos a Angioplastia Percutânea. Tirofiban e eptifibatide tem meia vida de aproximadamente 2 horas com restauração da função plaquetária em 4 horas, podendo ser descontinuado 2 a 4 horas antes de grandes cirurgias. O abciximab tem meia vida de aproximadamente 12 horas e não pode ser rapidamente revertido. Deverá ser descontinuado 24 horas antes de grandes cirurgias. O benefício dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa parecem ser maiores quando usados em pacientes de alto risco com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST do que naqueles com alterações do segmento ST, elevações de Troponina ou Diabetes. Estes subgrupos apresentam mais trombos a Angioplastia de coronária e assim maior risco para embolização microvascular. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A estratégia de administração rotineira desta medicação em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST que receberam terapia dual antiplaquetária com ácido acetil salicílico e um inibidor do receptor P2Y₁₂ não é recomendada. Uso selecionado em pacientes com alto risco para complicações isquêmicas e baixo risco para sangramento que foram submetidos a Angioplastia parece ser mais prudente. Essa classe de medicamento também é usada no manuseio de complicações trombóticas durante a Angioplastia. Juntamente com a terapia antiplaquetária, a terapia anticoagulante deverá ser administrada aos pacientes portadores de Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST o mais breve possível. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A heparina é uma mistura de cadeias de polissacarídeos de diversos comprimentos que bloqueiam o fator IIa e o fator Xa. Ela também se liga a proteínas plasmáticas circulantes, proteínas reagentes de fase aguda e células endoteliais. Devido a isso, seu efeito anticoagulante é imprevisível. Tem meia vida curta e deve ser administrada em infusão intravenosa para assegurar um nível estável de anticoagulação. A monitorização deve ser diária através do

PTTA. A trombocitopenia heparina induzida é rara mas pode ser fatal levando a trombose e sangramento. A reversão da heparina é feita com o sulfato de protamina, o qual se liga a heparina formando um sal estável que reverte o efeito anticoagulante da mesma. Uma vez que a meia vida da heparina é de aproximadamente 1 a 1,5h, a dose de protamina necessária para reverter a infusão deverá ser calculada com base na dose total de heparina administradas nas últimas 2 a 3 horas. A protamina reverte aproximadamente 60% do efeito da heparina de baixo peso molecular. Porém não neutraliza completamente a atividade anti-Xa. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A heparina de baixo peso molecular é uma forma de heparina enriquecida, o que resulta em um efeito anticoagulante mais previsível do que da heparina comum. Além disso há uma maior atividade anti fator Xa, inibição mais efetiva da geração de trombina, maior liberação da via de fator tecidual inibidor, não é neutralizada pelo fator plaquetário 4, causa menos trombocitopenia imunologicamente induzida, tem uma alta e consistente biodisponibilidade quando administrada via subcutânea, a monitorização do nível de anticoagulação não é necessária, liga-se menos avidamente às proteínas plasmáticas, tendo um efeito anticoagulante mais previsível. Os efeitos da heparina de baixo peso sobre a função renal são maiores do que os da heparina, portanto, a dose deverá ser reduzida em pacientes com *clearance* menor que 30mL/min. A heparina não deve ser administrada durante procedimentos endovasculares caso a enoxaparina tenha sido administrada a menos de 10 horas, devido o risco de sangramento excessivo. Embora existam diversas formas no mercado, as evidências apontam a enoxaparina como a mais efetiva. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

A vantagem dos inibidores diretos de trombina é que eles não requerem antitrombina. Eles não interagem com proteínas plasmáticas e oferecem um nível estável de anticoagulação. Além disso, não causam trombocitopenia. O bivalirudin é o inibidor de trombina mais usado em pacientes portadores de Síndrome Coronariana Aguda submetidos a Angioplastia Percutânea. Ele atua através de uma ligação reversível com a trombina e tem uma meia vida de aproximadamente 25 minutos. A dose deve ser calculada levando-se em conta a função renal. Os inibidores do fator Xa como o fondaparinux, que é um pentasacarídeo que inibe indiretamente o fator Xa e requer a presença de antitrombina para esta ação, são uma alternativa para pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra ST com proposta de tratamento conservador, principalmente naqueles com alto risco de sangramento. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

O tamixaban é um inibidor direto do fator Xa em investigação. É associado a baixas complicações isquêmicas e tem uma segurança semelhante àquela da heparina mais eptifibatide

em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda. A anticoagulação oral também é usada e existem vários estudos avaliando o uso de warfarina associado ou não a outros medicamentos a longo prazo. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

Sangramento severo é a causa não isquêmica mais comum de complicação em pacientes submetidos a terapia antitrombótica e é associado a pior prognóstico em portadores de Síndrome Coronariana Aguda. Porém, existem controvérsias sobre a contribuição de sangramento isolado na mortalidade. Se o aumento da mortalidade e de outros efeitos adversos observados em pacientes que tem sangramento sério é resultado do sangramento em si ou do alto risco para eventos adversos em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda que mais comumente sangram, ainda não se sabe. (Giuliano, Cannon at Braunwald 2015)

1.13. Angioplastia Percutânea

Na ausência de obstrução da coronária principal esquerda e doença coronária multivascular, a Angioplastia Percutânea é o método preferido de revascularização na maioria dos pacientes nos Estados Unidos. Nos últimos anos o número de Angioplastias decresceu devido a modificação da efetividade do fator de risco, prevenção da reestenose com os stents banhados em drogas e um melhor entendimento dos pacientes que se beneficiam com a revascularização. (Mauri at Bhatt 2015)

Inicialmente foi desenvolvida a Angioplastia por balão. A melhora dos cateteres e o aumento da experiência das equipes propiciou a ampliação das indicações, que passaram a incluir doença multivascular, oclusão total, doença do enxerto (veia safena), e Síndrome Coronariana Aguda com Elevação do Segmento ST. Ainda existem limitações ao uso da Angioplastia por balão: fechamento abrupto do vaso tratado ocorrendo em 5 a 8% dos casos e levando a by-pass de urgência em 3 a 5% dos pacientes e reestenose levando a recidiva dos sintomas em 30% dos pacientes em um ano. (Mauri at Bhatt 2015)

Na década de 80 surgiram os stents, que atuam na parede arterial prevenindo o remodelamento inicial e tardio. Surgiu também a aterectomia rotacional, que é indicada para a ablação de placas ateroscleróticas calcificadas e está indicada em artérias não dilatáveis ou em combinação com os stents. Nos anos 2000 surgiram estratégias e equipamentos para proteger a circulação distal da embolização por fragmentos da placa. (Mauri at Bhatt 2015)

O manuseio ótimo de lesões envolvendo ambos os ramos de uma bifurcação coronária permanece controverso. A estratificação do risco para Angioplastias na bifurcação inclui avaliar a extensão da doença aterosclerótica em ambos os ramos, a estimativa do tamanho relativo do vaso e a distribuição do mesmo e seus ramos bem como a determinação da orientação dos vasos entre si. Extensa calcificação coronária torna o vaso mais rígido, sendo necessário maior pressão no balão para uma completa expansão do stent. A aterectomia rotacional efetivamente remove a calcificação da parede do vaso e torna a liberação e expansão do stent mais fáceis. (Mauri at Bhatt 2015)

O trombo intracoronário pode se fragmentar e embolizar durante a Angioplastia. Pode ainda se acomodar entre a parede do vaso e o stent, comprometendo a luz do mesmo. Um trombo maior pode embolizar para outros vasos coronários ou outros leitos vasculares, como o cérebro. Doença aterosclerótica no tronco da coronária esquerda é indicação para by pass pois existe o potencial de colapso hemodinâmico e complicações agudas como trombose do stent ou reestenose envolvendo o tronco propriamente dito, a descendente anterior ou a circunflexa. (Mauri at Bhatt 2015)

A função do VE é fator preditor importante no seguimento da Angioplastia. Para cada 10% de decréscimo da função cardíaca a mortalidade dobra. Doença valvar e arritmia também aumentam este risco. (Mauri at Bhatt 2015)

O próprio acesso, seja via artéria femoral, braquial ou radial, não é isento de riscos, sendo que são fatores predisponentes a um maior risco de complicações dos acessos pacientes idosos, do sexo feminino, com baixo índice de massa corporal ou com insuficiência renal. O uso de cateteres mais calibrosos e grau de anticoagulação durante o procedimento também aumentam o risco de complicações relacionadas ao acesso. O sucesso do procedimento e as taxas de complicações são usadas para aferir os resultados pós Angioplastia. O sucesso nos 30 primeiros dias geralmente está relacionado a segurança e efetividade do procedimento inicial, enquanto o sucesso tardio, ou seja, entre 30 dias e 1 ano depende de reestenose clínica inicial e de aterosclerose em locais remotos. Melhora substancial nos stents, bem como nos agentes antitrombóticos adjuvantes usados durante a Angioplastia e a prevenção secundária marcadamente melhoraram os resultados iniciais e tardios pós Angioplastia. (Mauri at Bhatt 2015)

O infarto periprocedimento é a complicação mais comum pós Angioplastia. Os critérios diagnósticos baseiam se na clínica, elevação de CK principalmente às custas da fração MB, elevação de Troponina, alterações no ECG ou nova imagem. Revascularização pós Angioplastia, em caracter de urgência ou emergência, é incomum e resulta de complicações

catastróficas como perfuração, dissecação ou fechamento abrupto de coronária. (Mauri at Bhatt 2015)

1.14. Sistema Renina-Angiotensina

A primeira observação ligando doença renal a hipertrofia de ventrículo esquerdo foi realizada por Richard Bright em 1836. (Basso and Terragno 2001)

O termo hipertensão foi usado pela primeira vez em 1872 por F. A. Mahomed, que relacionou a hipertensão a hipertrofia de ventrículo esquerdo e a nefrite e descreveu ainda a hipertensão em pacientes sem doença renal. (Basso and Terragno 2001)

A história do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) começou em 1898 com estudos realizados por Tigerstedt e Bergman, que relataram o efeito pressor de extratos renais. Eles chamaram esta substância renal de renina. (Basso and Terragno 2001)

A partir daí diversos estudos foram feitos simultaneamente por pesquisadores argentinos e americanos. Os resultados do grupo argentino foram publicados em 1943 e as pesquisas continuam até hoje. (Basso and Terragno 2001)

Nos anos 70 os componentes principais do SRA clássico foram identificados e o seu papel na fisiologia e fisiopatologia do controle da pressão arterial e regulação do balanço hídrico foi aventado. Porém foi apenas com o desenvolvimento de fármacos orais e efetivos inibidores da ECA que o papel proeminente do SRA na homeostase cardiovascular ficou estabelecido. A introdução dos inibidores do receptor de Angiotensina tipo 1 reforçou essa teoria. (Ondetti, Rubin, and Cushman 1977; Timmermans et al. 1993)

O Sistema Renina-Angiotensina desempenha um papel importante na regulação central e periférica da pressão arterial e no equilíbrio hidro-eletrolítico, além de estar envolvido na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares. (Peach 1977; Santos, Campagnole-Santos, and Andrade 2000)

É um modulador autócrino e parácrino de funções teciduais, identificado em vários tecidos, como coração e artérias. (Phillips, Speakman, and Kimura 1993; Wollert and Drexler 1999). Entre seus componentes estão: Angiotensinogênio, Renina, Angiotensina I, enzimas conversoras de Angiotensina (ECA1 e ECA2), Angiotensina II, Angiotensina-(1-7) receptores AT1, AT2 e Mas. Atualmente fala-se ainda nas alantensinas, que são peptídeos cujo aspartato

aminoterminal é substituído pela alanina. Dentre estas está a Alamandina (Ala -Ang-(1-7)) e seu receptor relacionado ao Mas, MrgD. (Santos et al. 2019)

A formação dos peptídeos angiotensinérgicos ocorre por meio de proteólise limitada iniciada pela hidrólise do Angiotensinogênio pela Renina, formando o decapeptídeo Angiotensina I (Campbell 2003; Carey and Siragy 2003). A Angiotensina I é um peptídeo biologicamente inativo que, sob ação da ECA, é convertida no octapeptídeo Angiotensina II. (Wright and Harding 1995; M. Bader et al. 2001; Turner and Hooper 2002)

As ações da Angiotensina II são mediadas por receptores específicos de membrana, amplamente distribuídos. Existem dois principais subtipos de receptores para a Angiotensina II: o receptor AT1, bloqueado especificamente pelo losartan, e o receptor AT2, bloqueado pelo PD123319. (Donoghue et al. 2000). Ambos apresentam sete domínios transmembrana e são acoplados à proteína G (GPCRs). (S. Kim and Iwao 2000; Loot et al. 2002)

A expressão dos receptores AT2 é mais limitada. Sabe-se que estão presentes principalmente em tecidos fetais em desenvolvimento. (S. Kim and Iwao 2000)

Paralelamente a via clássica, a Angiotensina II pode ser formada por vias alternativas, particularmente a via das serina endopeptidases que podem ter como substrato tanto a Angiotensina I quanto o Angiotensinogênio. Como exemplo teríamos a quimase, a catepsina A, a tonina e a catepsina G. (Fyhrquist and Saijonmaa 2008)

Nos últimos anos novos componentes do sistema foram descritos. Devido a isso, um novo entendimento sobre o SRA surgiu e está ganhando complexidade. Apesar da Angiotensina II ainda ser o principal produto ativo do SRA, sabe-se hoje que outros peptídeos biologicamente ativos podem ser formados, entre eles a Angiotensina III, Angiotensina IV, Angiotensina-(1-9), Angiotensina A, Angiotensina-(1-7) e a Alamandina, corroborando assim a teoria de múltiplos mediadores e diversos eixos que podem atuar de maneira paralela, complementar ou contrarreguladora. (Etelvino, Peluso, and Santos 2014; Lautner et al. 2013; D. C. Villela, Passos-Silva, and Santos 2014; D. Villela et al. 2015)

A Angiotensina III, conhecida desde a década de 1970 causa vasoconstrição e liberação de aldosterona, além de liberação de vasopressina. A Angiotensina III tem maior afinidade pelo receptor AT1 que a Angiotensina II. Sua metabolização pela aminopeptidase N forma a Angiotensina IV, que tem baixa afinidade por receptores AT1 e AT2, exercendo suas ações via AT4, uma aminopeptidase insulino regulada (IRAP). Suas ações incluem vasodilatação renal, hipertrofia e proliferação celular, ativação do fator de transcrição Kappa B (NF-KB), além de ser importante para a função de memória. A Angiotensina A é formada através de um processo enzimático, com a descarboxilação do resíduo de aspartato da porção N-terminal da

Angiotensina II, apresentando ações similares às da Angiotensina II via receptor AT1 e maiores efeitos sobre o receptor AT2. (Fyhrquist and Saijonmaa 2008)

A Angiotensina-(1-7) desempenha papel antagônico ao da Angiotensina II, atuando como anti-hipertensiva, anti-hipertrofica, anti-fibrótica e anti-trombótica. Alguns estudos sugerem uma importante interação entre a Angiotensina-(1-7) e sistemas envolvendo a participação de prostaglandinas, bradicinina e óxido nítrico (NO). A Angiotensina-(1-7) atua ainda diretamente via ligação ao receptor Mas, que é um receptor acoplado a proteína G, que se expressa em maior quantidade no cérebro e testículos, e em menor quantidade nos rins, vasos sanguíneos e coração. (R. A. S. Santos et al. 2003a)

Em 2000 a enzima conversora de Angiotensina ECA2 foi descoberta por dois grupos de pesquisa independentes. Ela age como uma monoxipeptidase e remove um aminoácido C-terminal da Angiotensina I para formar a Angiotensina-(1-9) ou, preferencialmente tem a Angiotensina II como substrato para a formação da Angiotensina-(1-7). (Donoghue et al. 2000; Tipnis et al. 2000)

Outro novo importante componente é a Alamandina, que é um heptapeptídeo formado a partir da Angiotensina A por ação da ECA2 ou por uma descarboxilação do primeiro resíduo da Angiotensina-(1-7). Este peptídeo está presente no sangue humano e atua através da ligação ao receptor MrgD, desempenhando ações no meio biológico que inclui efeito vasodilatador, anti-fibrótico e anti-hipertensivo. (Lautner et al. 2013; Bader et al. 2014)

Existem vários estudos sobre a Angiotensina-(1-7), a ECA2 e a Alamandina, que parecem formar um eixo cardioprotetor. (Santos, Campagnole-Santos, and Andrade 2000; Ferreira, Santos, and Almeida 2001; Lautner et al. 2013)

Além da descoberta dos novos componentes, atualmente o SRA é visto como um sistema parácrino com atuação e regulação locais, além do seu papel endócrino peptidérgico com ações sistêmicas. (Fleming, Kohlstedt, and Busse 2006; Fyhrquist and Saijonmaa 2008)

Os SRA locais exercem ações em diversos órgãos, sendo que alguns deles operam mais independentemente do SRA sistêmico (glândulas adrenais, cérebro) e outros mantêm próxima interação entre eles (coração e rins). (Paul, Poyan Mehr, and Kreutz 2006)

O SRA sistêmico é visto como um regulador hidroeletrolítico e da pressão arterial enquanto que os SRA locais atuam em efeitos envolvendo proliferação, crescimento e síntese proteica, entre outros. (Paul, Poyan Mehr, and Kreutz 2006)

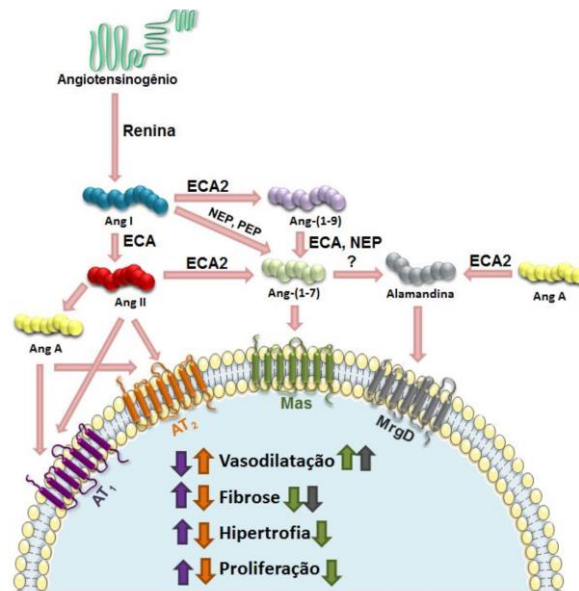


Figura 02: Sistema Renina-Angiotensina. Ang: Angiotensina; AT1: receptor da Ang II tipo 1; AT2: receptor da Ang II tipo 2; ECA: enzima conversora de angiotensina; ECA2: enzima conversora de angiotensina 2; Mas: receptor da Ang-(1-7); MrgD: receptor acoplado a proteína G relacionado ao Mas tipo- D; NEP: Endopeptidase neutra; PEP: Prolil-endopeptidase. Fonte: Etelvino, Peluso, and Santos 2014

1.15. Alamandina

Trata-se do heptapeptídeo Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro presente em humanos, ratos e camundongos e descrito por Lautner e colaboradores em 2013. (Lautner et al. 2013)

A sequência da Alamandina é muito semelhante à da Angiotensina-(1-7), diferindo somente pela presença do resíduo alanina no local do resíduo aspartato na terminação amino. (Lautner et al. 2013)

Este mesmo estudo identificou a Alamandina como um produto da hidrólise catalítica da Angiotensina II pela ECA2 em humanos. Em ratos a Alamandina pode ser formada após a perfusão cardíaca com Angiotensina-(1-7) através da descarboxilação do resíduo aspartato aminoácido N-terminal. (Lautner et al. 2013)

A Alamandina produz vasodilatação endotélio dependente em anéis de aorta de camundongos FVB/N e ratos Wistar. Essa vasodilatação é atenuada pelo inibidor de óxido nítrico sintase (L-NAME). Em contrapartida, o tratamento com o antagonista do receptor Mas (A-779) não bloqueia a vasodilatação induzida pela Alamandina, sugerindo que o seu receptor não é o Mas, embora suas ações sejam semelhantes às da Angiotensina-(1-7). A Angiotensina-(1-7) é um agonista do receptor Mas e é um fraco agonista do receptor relacionado ao Mas,

MrgD. Os resultados do estudo de Lautner et al. sugerem que a Alamandina é o ligante do receptor MrgD. (Lautner et al. 2013)

Existem diversos estudos em animais cujos resultados reafirmam o papel cardioprotetor da Alamandina.

Habiyakare B. et al. estudaram o papel da Alamandina e do seu precursor Angiotensina A em anéis de aorta de coelhos saudáveis e com aterosclerose e concluíram que a vasoatividade tanto da Angiotensina A quanto da Alamandina estão diminuídas em animais com aterosclerose. (Habiyakare et al. 2014)

Da Silva et al. estudaram o papel da Alamandina na formação de placas ateroscleróticas em camundongos e concluíram que o tratamento com este peptídeo diminui o nível de certas enzimas provenientes da degranulação de neutrófilos, como as MMP-9 (metalloproteinase) e MPO (myeloperoxidase). Esses resultados sugerem que o tratamento com a Alamandina pode interferir no processo pró-aterosclerótico dos neutrófilos. (Da Silva et al. 2017)

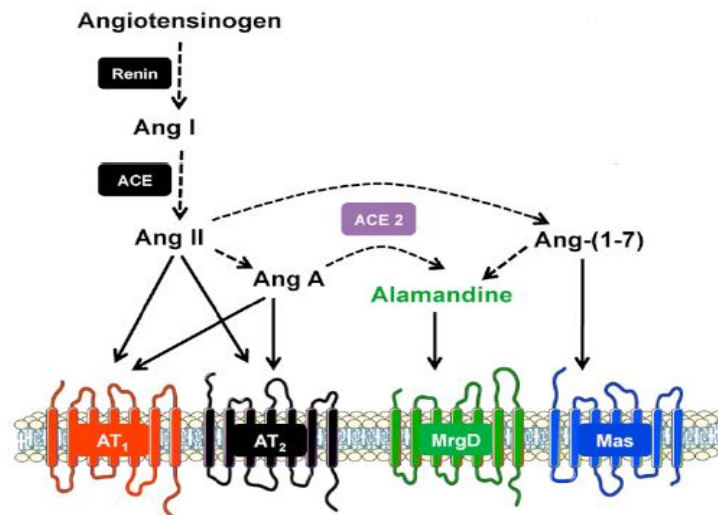
Os resultados de um estudo em cardiomiócitos de camundongos sugeriu que a Alamandina através do receptor MrgD induz a ativação da via AMPK/NO (AMP activated protein kinase/ nitric oxide), que realiza a contrarregulação à hipertrofia induzida pela Angiotensina II. (Jesus et al. 2018)

Liu et al. estudaram os efeitos da infusão subcutânea de Alamandina em ratos espontaneamente hipertensos bem como em cardiomiócitos preparados com Angiotensina II e concluíram que a administração de Alamandina atenua a hipertensão, alivia a hipertrofia cardíaca e melhora a função do ventrículo esquerdo. A via de sinalização envolvida parece ser a da proteína cinase A (PKA). (C. Liu et al. 2018)

Em um estudo realizado por Shen et al., microinjeções de Alamandina foram administradas no núcleo paraventricular (NPV), que controla a pressão arterial e a atividade simpática. Os resultados sugeriram que ocorre aumento da pressão arterial e da atividade simpática através da via cAMP/PKA e receptor MrgD. (Shen et al. 2018)

Oliveira et al. estudaram camundongos *knockout* para o receptor MrgD e concluíram que estes animais mostravam remodelamento e severa disfunção de ventrículo esquerdo, o que sugere um papel maior da Alamandina/receptor MrgD na fisiopatologia da miocardiopatia dilatada. (Oliveira et al. 2019)

Um estudo realizado em coração isolado de ratos Sprague-Dawley mostrou os efeitos cardioprotetores da Alamandina no fenômeno de isquemia/reperfusão, em parte relacionados a ativação de vias antioxidantes e antiapoptóticas via receptor MrgD. (Park et al. 2018)



Simplified updated view of the renin-angiotensin system cascade.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE 2, angiotensin-converting enzyme type 2; Ang, angiotensin; AT1, Ang II type 1 receptor; AT2, Ang II type 2 receptor; Mas, Ang(1-7) receptor; MrgD, MAS-related G-protein coupled receptor D;

Figura 03: esquema simplificado do Sistema Renina-Angiotensina. Fonte: Lautner et al., 2013

1.16. Angiotensina-(1-7)

A Angiotensina II era considerada o único peptídeo biologicamente ativo do Sistema Renina-Angiotensina. Foram identificadas importantes ações periféricas e centrais induzidas por peptídeos menores, antes considerados fragmentos inativos.

A Angiotensina-(1-7), um heptapeptídeo com ausência da fenilalanina na posição 8 do peptídeo Angiotensina II, é um componente ativo do Sistema Renina-Angiotensina, podendo ser gerada a partir da Angiotensina I por via independente da ECA. Outra via de formação ocorre a partir da Angiotensina II pela ação da prolil-endopeptidase neutra (PEP) e prolil-carboxipeptidase (PCP), ou através da ação da enzima conversora da angiotensina II (ECA2). (Braszko et al. 1991; Santos and Campagnole-Santos 1994; Chappell et al. 1998; Santos, Campagnole-Santos, and Andrade 2000; Santos, Frézard, and Ferreira 2005)

A Angiotensina-(1-7) atua de forma contra-reguladora às ações da Angiotensina II (Santos, Campagnole-Santos, and Andrade 2000)

Além da Angiotensina-(1-7), novos componentes do Sistema Renina-Angiotensina foram identificados incluindo o receptor Mas para a Angiotensina-(1-7), o receptor da pró-renina, a enzima conversora da Angiotensina II (ECA2) e o heptapeptídeo Alamandina,

juntamente com seu receptor. (Donoghue et al. 2000; Tipnis et al. 2000; Santos et al. 2003b; Nguyen 2007; Lautner et al. 2013)

A ECA2 está presente principalmente em células endoteliais e artérias, arteríolas e veias do coração e dos rins e não pode ser bloqueada pelos clássicos fármacos inibidores da ECA. Ela catalisa a conversão da Angiotensina I em Angiotensina-(1-9) e degrada a Angiotensina II em Angiotensina-(1-7) prevenindo, desta forma, o acúmulo de Angiotensina II enquanto favorece a formação de Angiotensina-(1-7). (Donoghue et al. 2000; Kucharewicz et al. 2002; Ye et al. 2004)

Em 2003, Santos e colaboradores identificaram o receptor Mas como um receptor funcional para a Angiotensina-(1-7). (Santos et al. 2003b) O protooncogene Mas é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) com sete domínios transmembrana, altamente expresso nos testículos e cérebro. (Metzger et al. 1995; Walther et al. 2000)

Estudos têm demonstrado que a Angiotensina-(1-7) exerce efeitos fisiológicos que, em sua maioria, são opostos aos efeitos da Angiotensina II.

Em um estudo conduzido por Ferreira e colaboradores em 2001, a Angiotensina-(1-7) na concentração de 0,22 nmol/L produziu efeito anti-arritmogênico em corações isolados perfundidos de ratos, reduzindo a duração e incidência das arritmias de reperfusão. O efeito antiarritmogênico da Angiotensina-(1-7) parece estar relacionado a liberação de prostaglandinas, as quais atuam estimulando receptores EP3 que por sua vez ativariam correntes de repolarização de membrana e inibiriam os danos causados pela liberação de catecolaminas que ocorre na isquemia. Este efeito cardioprotetor foi bloqueado pelo antagonista e pelo pré-tratamento com indometacina. (Ferreira, Santos, and Almeida 2001)

Um estudo prévio utilizando Angiotensina-(1-7) na dose de 27 nmol/L encontrou um efeito arritmogênico da mesma através da liberação de norepinefrina em nervos de átrio direito de corações isolados. (Gironacci et al. 1994)

A análise desses dois estudos sugere o papel antiarritmogênico da Angiotensina-(1-7) em concentrações próximas às fisiológicas.

De acordo com Loot e colaboradores, a infusão intravenosa de Angiotensina-(1-7) preservou a função cardíaca, a perfusão coronariana, e a função endotelial aórtica, após a indução do infarto do miocárdio em ratos vivos. Um dos possíveis mecanismos envolvidos nestas respostas provavelmente está associado à liberação de prostaciclina e/ou de NO. (Loot et al. 2002)

A Angiotensina-(1-7) potencializa a vasodilatação induzida pela bradicinina (Bk), o que pode ser parcialmente responsável pelo efeito cardioprotetor deste peptídeo. (Kucharewicz

et al. 2002; Almeida et al. 2000) O fenômeno parece ser mediado por um receptor e está associado a liberação de prostaglandina e óxido nítrico. Na dose utilizada nesse estudo (2,5 e 5,0 ng) a Angiotensina-(1-7) não influenciou o inotropismo cardíaco. (Almeida et al. 2000)

Angiotensina-(1-7) tem sido considerada um componente importante na modulação do remodelamento cardíaco.

Averill e colaboradores observaram que o infarto agudo do miocárdio induzido pela oclusão da artéria coronária esquerda aumentou significativamente a imunorreatividade para Angiotensina-(1-7) ao redor da área infartada, sugerindo uma participação deste peptídeo na recuperação das injúrias teciduais. (Averill et al. 2003)

Um grupo observou em animais transgênicos (produção crônica e aumentada de Angiotensina-(1-7) efeitos cardioprotetores relacionados a Angiotensina-(1-7) como diminuição de arritmias de reperfusão e diminuição da fibrose em corações com insuficiência cardíaca induzida pelo isoproterenol. Não se sabe se os efeitos são devidos diretamente a Angiotensina-(1-7) ou a diminuição de Angiotensina II. (Santos et al. 2004)

1.17. O Sistema Renina-Angiotensina e a Circulação Coronariana

Diversos autores estudaram o papel do Sistema Renina-Angiotensina na circulação coronariana.

Okada et al. realizou um estudo cujo objetivo principal foi avaliar a causa de morte, incidência de infarto não fatal e reestenose em stent farmacológico em 18 meses em pacientes que receberam valsartan (inibidor AT1) em comparação com aqueles que não receberam a medicação. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos itens avaliados.

Por outro lado, o objetivo secundário deste estudo foi o risco de morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, reestenose do stent, necessidade de acompanhamento a longo prazo e controle angiográfico em seis meses. Houve diferença significativa entre os grupos mostrando que houve benefício naquele que recebeu o valsartan. (Okada et al. 2011)

Campbell et. al estudaram o papel da ECA2 no metabolismo da Angiotensina em coronárias de pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca usuários de inibidores de ECA, comparando-os com pacientes saudáveis e em pacientes coronariopatas antes e após a injeção venosa de inibidores de ECA.

Nos pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca usuários de inibidores da ECA os níveis de Angiotensina I foram 40 vezes maiores que os valores encontrados em pacientes saudáveis e os níveis de Angiotensina-(1-7) aumentaram em paralelo com os níveis de Angiotensina I. Os níveis de Angiotensina-(1-9) foram baixos e semelhantes àqueles dos pacientes saudáveis. No seio coronariano de portadores de Insuficiência Cardíaca a relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II aumentou 7,5 quando comparada aos pacientes saudáveis.

Em pacientes coronariopatas a administração de inibidores da ECA diminuiu o valor da Angiotensina II até em 58% e aumentou o valor da Angiotensina I 2,8 vezes, porém não alterou os níveis de Angiotensina-(1-7).

Tais resultados o levaram a concluir que a ECA2 não tem um papel significativo no metabolismo da Angiotensina I na circulação coronária. (Campbell et al. 2004)

Zisman et al. realizaram injeção de Angiotensina I marcada na circulação coronária em pacientes transplantados. Um grupo recebeu apenas a Angiotensina I e o outro grupo recebeu a Angiotensina I juntamente com o enalaprilato. Em ambos os grupos foram aferidos os valores de Angiotensina-(1-7) e Angiotensina II. Os resultados mostraram que no grupo em que houve diminuição da Angiotensina II houve também diminuição da Angiotensina-(1-7), sugerindo que na circulação coronariana a via preferencial de produção da mesma é utilizando a Angiotensina II como substrato. (Zisman et al. 2003)

Por outro lado, um estudo de Hojo et al. comparou pacientes submetidos a Cateterismo diagnóstico àqueles submetidos a Angioplastia. O grupo submetido a Angioplastia era composto por indivíduos que receberam e que não receberam cronicamente inibidor da ECA. Foi realizada a medida da Angiotensina II antes e 24h depois da Angioplastia na aorta e seio coronário.

Seus resultados mostraram que os grupos submetidos a Angioplastia tiveram níveis semelhantes de Angiotensina II na circulação coronária 24h após o implante do stent, sugerindo que o uso crônico de iECA não é eficiente em diminuir a produção coronariana de Angiotensina II induzida pelo implante do stent. (Hojo et al. 2000)

Zeitz et al. estudaram a captação intracardíaca de dois inibidores de ECA diferentes e concluíram que ocorre captação mais eficiente de perindoprilato que de enalaprilato. Ambos são eficientes no que se refere a diminuição da Angiotensina II e aumento da bradicinina na circulação coronariana. (Zeitz, Campbell, and Horowitz 2003)

Um estudo realizado por Altin et al. avaliou a presença de vasos colaterais em pacientes com obstrução coronária e concluiu que portadores de Diabetes Mellitus com obstrução de uma única coronária e usuários crônicos de inibidores de ECA tinham menor incidência de

vasos colaterais um mês após a obstrução que os pacientes que não apresentavam estes fatores. (Altin et al. 2007)

Santos et al. realizaram um estudo experimental em cães submetidos a isquemia miocárdica. Os animais foram divididos em dois grupos, sendo um grupo submetido a isquemia miocárdica e outro grupo submetido a isquemia miocárdica e uso do iECA benazeprilato 30 minutos antes da isquemia. Foram realizadas dosagens de Angiotensina I, Angiotensina II, Angiotensina-(1-7) e da Renina plasmática na aorta, átrio direito e seio coronário antes e após a indução da isquemia. (Santos et al. 1990)

Esses autores observaram que a isquemia aguda aumentou os níveis circulantes de Angiotensina I obtidos na aorta, seio coronário e átrio direito, porém não houve alterações nas concentrações de Angiotensina-(1-7) e Angiotensina II. Os grupos submetidos a isquemia que receberam iECA apresentaram um aumento de três vezes nos níveis de Renina e Angiotensina I arterial e venoso. Por outro lado, os níveis de Angiotensina II e Angiotensina-(1-7) foram indetectáveis tanto na artéria quanto na veia, pelos métodos utilizados. (Santos et al. 1990)

Nem a isquemia nem o uso de iECA sozinhos ou combinados demonstraram que o coração contribui com os peptídeos circulantes no sangue periférico. Embora o Sistema Renina Angiotensina cardíaco possa ter um papel na regulação da perfusão e função miocárdica esta atividade não foi revelada no sangue colhido no seio coronário. (Santos et al. 1990)

Kereiakes et al. estudaram a reação inflamatória que ocorre na síndrome coronariana aguda e também como resposta à implantação do stent. Essa reação inflamatória é uma das responsáveis por morte, reestenose do stent e novo infarto. Foram revisados o papel de vários fármacos, dentre eles clopidogrel, aspirina, heparina de baixo peso molecular e inibidores da enzima conversora de Angiotensina na modulação da inflamação. Após 3 a 7 dias de uso de iECA ocorreu diminuição dos níveis séricos de fator tecidual que refletiu um efeito anti-inflamatório nos macrófagos e células musculares lisas, que foram obtidos em áreas de placas de pacientes com Angina Instável. (Kereiakes 2006)

Esse estudo concluiu que os inibidores da enzima conversora de Angiotensina devem fazer parte da terapia de pacientes portadores de síndrome coronariana aguda sem supra-ST. (Kereiakes 2006)

São vários os grupos que já estudaram o Sistema Renina-Angiotensina e seu papel na circulação coronária, porém, ainda existem perguntas sem resposta no fenômeno de reperfusão, principalmente após a descoberta de novos membros do Sistema Renina-Angiotensina.

1.18. Expressão Gênica e Isquemia Miocárdica

Vários autores já estudaram a relação entre a expressão de diversos genes relacionados ao Sistema Renina-Angiotensina e a manifestação e severidade da doença cardiovascular. (Anvari et al. 1999; Coppo et al. 2011; Mehri et al. 2011 ; Y.-J. Wang and Pan 2012; W.-Z. Wang 2013)

Cole-Jeffrey et al. estudou a funcionalidade do CD34+ e sua relação com a Angiotensina-(1-7) em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca e observou que portadores de Insuficiência Cardíaca tem aumento na expressão do gene para o receptor AT2, diminuição na expressão do gene da ECA2 e também CD34+ disfuncionais, porém essa funcionalidade é melhorada quando são tratados com Angiotensina -(1-7). (Cole-Jeffrey et al. 2018)

Ganesh et al. estudou a expressão gênica e sua relação com a re-estenose do stent coronariano, concluindo que genes relacionados ao crescimento celular bem como às vias metabólicas podem estar relacionados a este fenômeno. (Ganesh et al. 2011)

Min Zhu também estudou a re-estenose do stent e polimorfismos do gene da ECA e concluiu que há uma relação entre certos polimorfismos e o fenômeno da re -estenose. (Zhu et al. 2017)

Um estudo avaliando a resposta do endotélio ao uso de estatina concluiu que portadores do alelo C do gene do receptor AT1 tem pior resposta a este fármaco. (Kiliszek et al. 2007)

Outro grupo estudou na população russa a variação genética funcional em genes cujos produtos estão envolvidos no metabolismo lipídico e na defesa anti-oxidante, bem como sua relação com fatores de risco para aterosclerose e concluiu que variantes do CYBA e PPARD modulam o risco de doença de artéria coronária através de uma associação a perfis séricos aterogênicos. (Nikitin et al. 2010)

Estudo realizado comparando portadores de Infarto Agudo do Miocárdio, angina estável e controle evidenciou aumento da expressão de MMP9 estava aumentada em portadores de Infarto Agudo do Miocárdio quando comparada aos controles, mostrando assim a participação da inflamação no remodelamento do VE após o IAM. (Fang et al. 2010)

Um estudo realizado no Rio de Janeiro publicado em 2010 avaliou a relação entre os diferentes alelos do gene AGT (Angiotensinogênio) e o desenvolvimento de disfunção cardíaca pós síndrome coronariana aguda. Os resultados encontrados sugeriram que a ausência do alelo

235T contribui para a redução do risco desta disfunção pós síndrome coronariana aguda. (Saud et al. 2010)

Um estudo de Kiliszek evidenciou alteração na expressão de vários genes ligados ao metabolismo de lípidos e glicose, função plaquetária e estabilidade da placa aterosclerótica em pacientes que sofreram Infarto Agudo do Miocárdio. Esse mesmo estudo evidenciou importante *up regulation* na expressão dos genes SOCS3 (supressor of cytokine signaling 3) e FAM20 (Family with sequence similarity 20) quatro a seis dias após o infarto. (Kiliszek et al. 2012)

Um estudo feito no Iran sugere que a expressão gênica de alguns marcadores inflamatórios pode influenciar a função da micro vasculatura e ter papel na fisiopatologia do fluxo coronariano lento. (Faramarz-Gaznagh et al. 2016)

H. Xu et al. pesquisou cinco polimorfismos do gene NAD(P)H oxidase p22phox em uma parte da população chinesa e os relacionou a incidência de Infarto Agudo do Miocárdio e a severidade da estenose das artérias coronárias. Os resultados sugeriram uma associação positiva entre o polimorfismo deste gene e Infarto Agudo bem como com a severidade da estenose coronária. (Xu et al. 2016)

Resultado semelhante foi obtido por Liu et al ao estudar os polimorfismos do p22phox. (Liu et al. 2012)

Outro grupo obteve resultados semelhantes estudando a associação de outros haplotipos do NAD(P)H oxidase e severidade da estenose coronária. (Najafi et al. 2012)

Alvim et al. estudaram a influência do polimorfismo do gene C242T no p22phox gene na rigidez arterial como fator de risco independente para doença cardiovascular. (de Oliveira Alvim et al. 2012)

Um estudo realizado na população búlgara aponta para uma associação entre os polimorfismos eNOS e G894T (polimorfismos da síntese de óxido nítrico endotelial), e ECA I/D (tipos de alelo da ECA) e a doença da artéria coronária, após os ajustamento de fatores de risco clássicos para aterosclerose. (Mokretar et al. 2016)

A literatura aponta para a influência do polimorfismo de diversos genes, vários deles ligados ao Sistema Renina-Angiotensina, na doença cardiovascular bem como na re-estenose do stent coronariano.

2. Justificativa

2.1. Impacto da Doença Cardiovascular

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde 17,9 milhões de pessoas morrem a cada ano devido a doença cardiovascular, o que representa 31% das causas de morte.

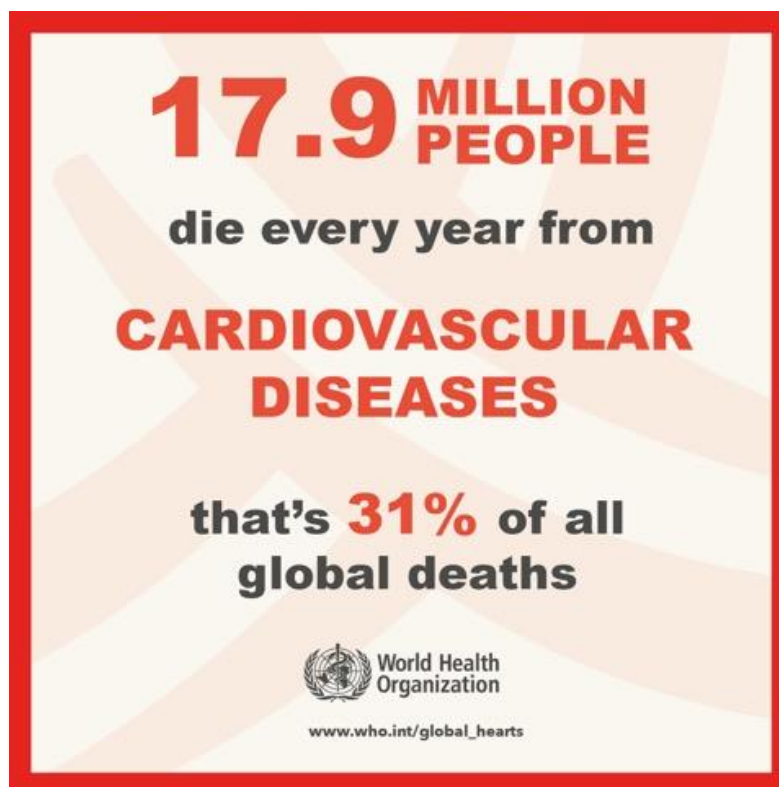


Figura 04: Mortalidade anual da doença cardiovascular. Fonte: site WHO, 2019.

A doença cardiovascular, que muitas vezes se manifesta inicialmente como ataques cardíacos ou AVC, está associada ao tabagismo, dieta pouco saudável, sedentarismo e consumo abusivo de álcool. (site WHO)

Estima-se que 153.5 milhões de pessoas vivam com doença cardiovascular isquêmica, cuja prevalência é maior em homens que em mulheres (86.5 e 67 milhões de pessoas, respectivamente). O número de pessoas com doença cardíaca isquêmica aumentou 74,7% entre 1990 e 2016, embora a taxa por 100.000 tenha diminuído 8,6% no mesmo período. (Benjamin et al. 2019)

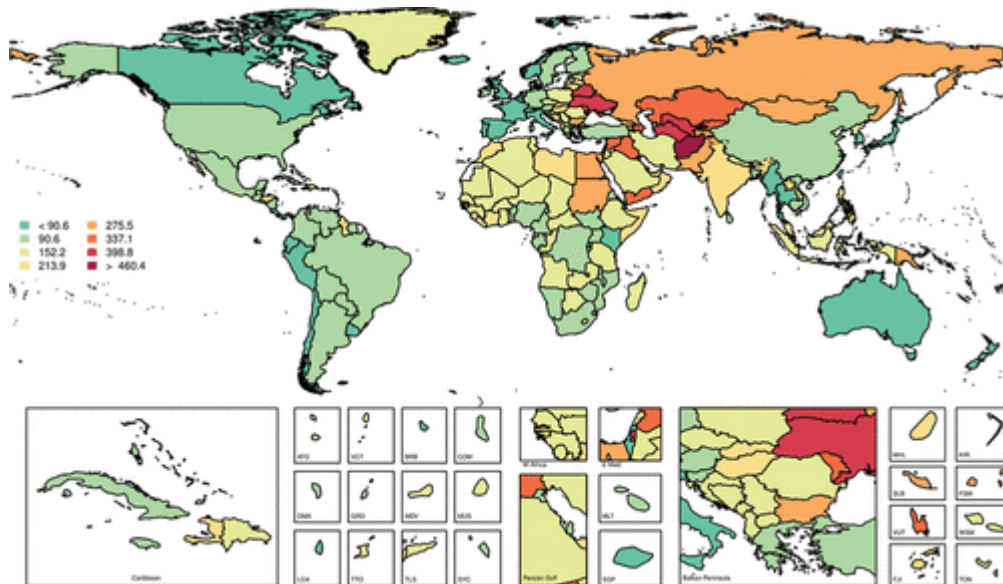


Figure 05: Taxa global de mortalidade de doença cardíaca isquêmica por 100.000 em ambos os sexos, padronizada por idade, 2016. Country codes: ATG, Antigua and Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoros; DMA, Dominica; E Med., Eastern Mediterranean; FJI, Fiji; FSM, Micronesia, Federated States of; GRD, Grenada; KIR, Kiribati; LCA, Saint Lucia; MDV, Maldives; MHL, Marshall Islands; MLT, Malta; MUS, Mauritius; SGP, Singapore; SLB, Solomon Islands; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TON, Tonga; TTO, Trinidad and Tobago; VCT, Saint Vincent and the Grenadines; VUT, Vanuatu; W Africa, West Africa; and WSM, Samoa. Data derived from Global Burden of Disease Study 2016, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington.108 Printed with permission. Copyright © 2017, University of Washington. Fonte: Benjamin et al. 2019

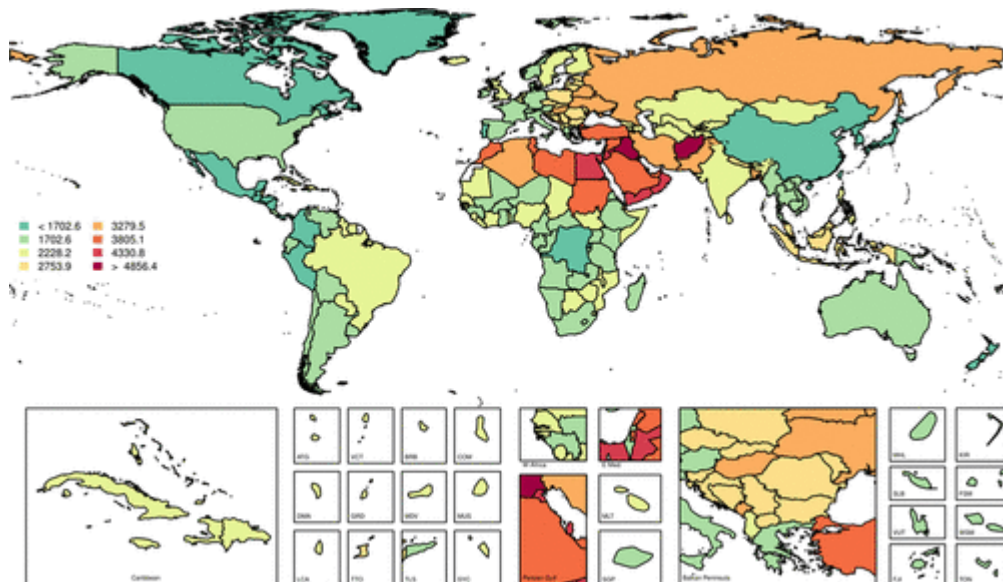


Figura 06: Taxa global de prevalência de doença cardíaca isquêmica por 100.000 em ambos os sexos, padronizada por idade, 2016. Country codes: ATG, Antigua and Barbuda; BRB, Barbados; COM, Comoros; DMA, Dominica; E Med., Eastern Mediterranean; FJI, Fiji; FSM, Micronesia, Federated States of; GRD, Grenada; KIR, Kiribati; LCA, Saint Lucia; MDV, Maldives; MHL, Marshall Islands; MLT, Malta; MUS, Mauritius; SGP, Singapore; SLB, Solomon Islands; SYC, Seychelles; TLS, Timor-Leste; TON, Tonga; TTO, Trinidad and Tobago; VCT, Saint Vincent and the Grenadines; VUT, Vanuatu; W Africa, West Africa; and WSM, Samoa. Data derived from Global Burden of Disease Study 2016, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington.108 Printed with permission. Copyright © 2017, University of Washington. Fonte: Benjamin et al. 2019

Segundo o NHANES, entre 2013 e 2016 estimava-se 18,2 milhões de americanos maiores de 20 anos com doença cardiovascular. Ainda de acordo com a mesma pesquisa, a prevalência da doença cardiovascular foi de 6,7% em adultos com idade igual ou maior de 20

anos, sendo maior no sexo masculino em todas as idades, e a prevalência de Angina e Infarto Agudo do Miocárdio na mesma faixa etária foi, respectivamente, 3,6% e 3,0%. (Benjamin et al. 2019)

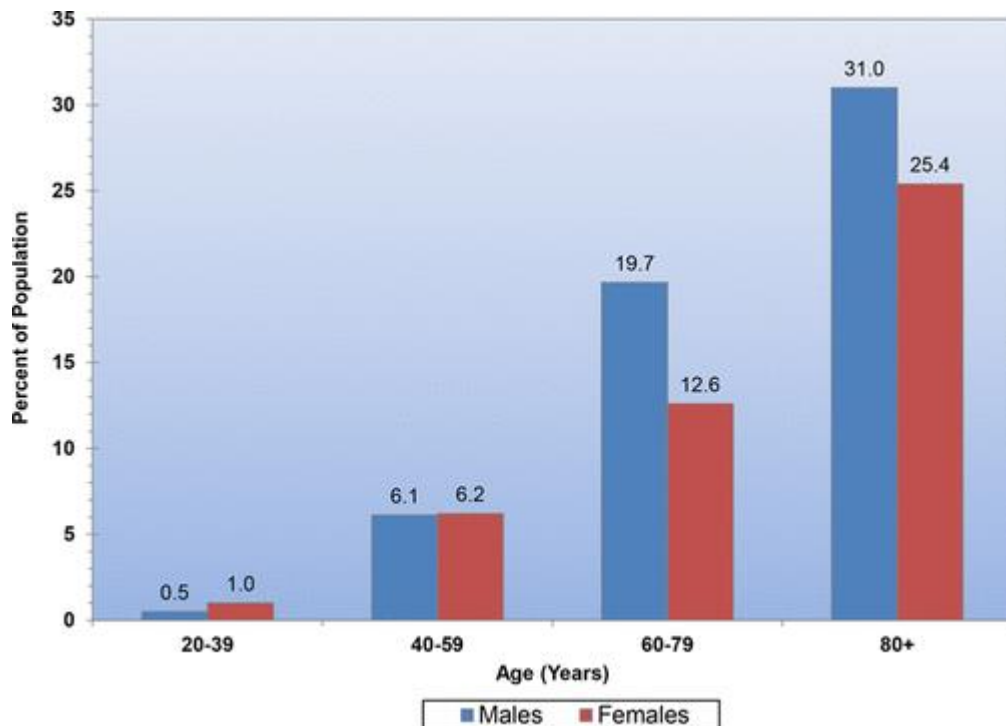


Figura 07: Prevalência de Doença Coronariana por idade e sexo. (NHANES: 2013 - 2016).
Fonte: Benjamin et al. 2019

A cada 40 segundos aproximadamente, um americano terá um infarto, segundo simulações da AHA - American Heart Association. (Benjamin et al. 2019)

Dados do estudo ARIC (2005 a 2014) estimaram que a incidência anual de evento coronário foi de 720.000 novos ataques e 335.000 ataques recorrentes. A incidência anual de Infarto do Miocárdio foi de 605.000 novos ataques e 200.000 ataques recorrentes. Deste total estima-se que 170.000 foram silenciosos. (Benjamin et al. 2019)

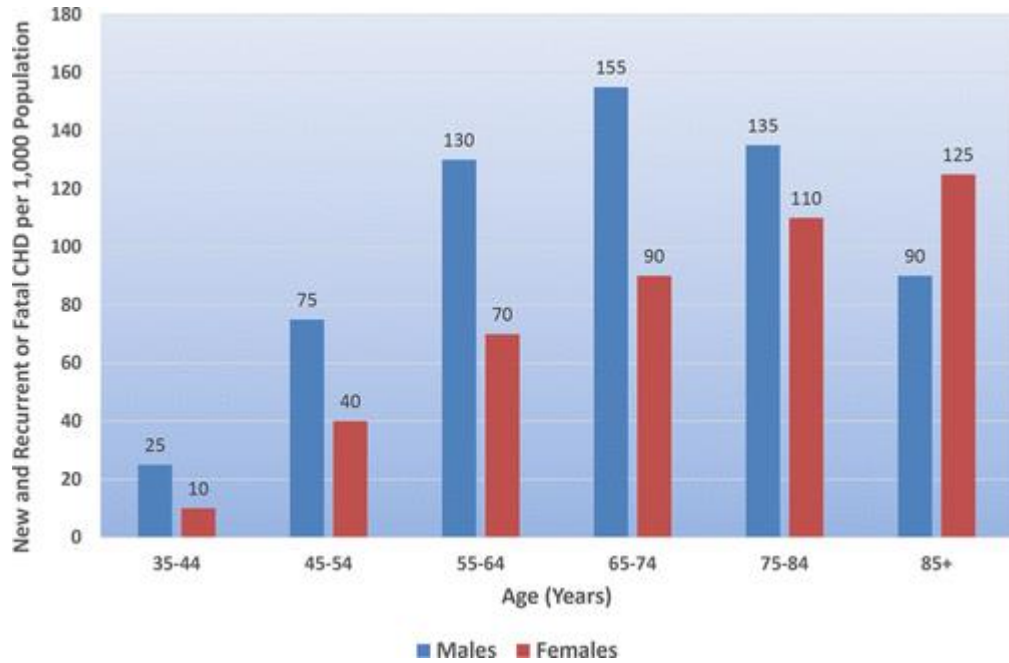
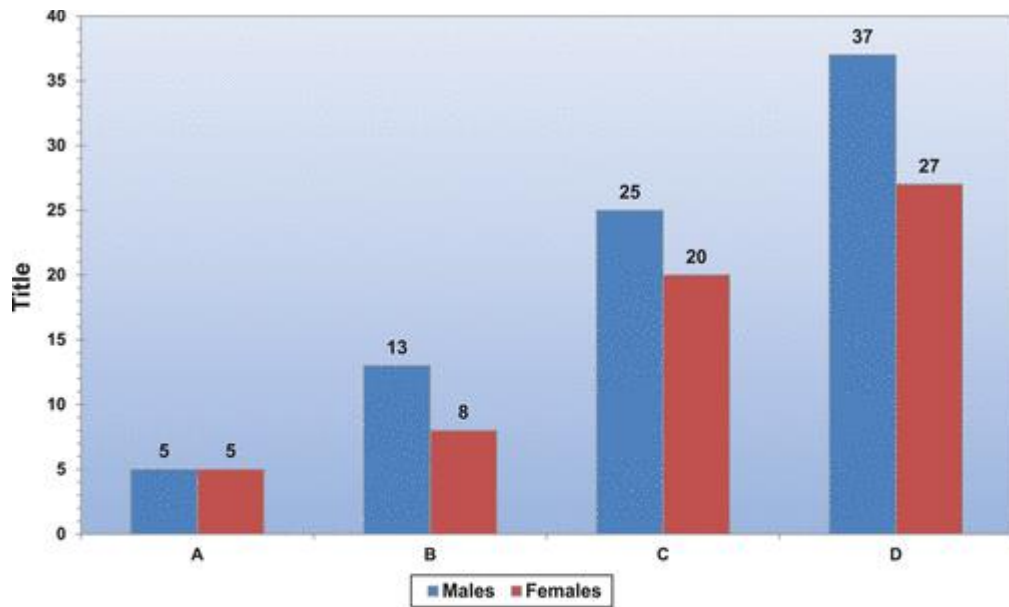


Figura 08: Número anual de adultos por 1000 diagnosticados com ataque cardíaco ou doença coronária fatal por idade e sexo (ARIC Surveillance: 2005 - 2014 and CHS).
 Fonte: Benjamin et al. 2019

O risco para Doença Coronariana por idade varia drasticamente com os fatores de risco.



	A	B	C	D
Blood Pressure	120/80	140/90	140/90	140/90
Cholesterol	200	240	240	240
HDL-C	50	50	40	40
Diabetes	No	No	Yes	Yes
Cigarettes	No	No	No	Yes

Figura 09: Risco de Doença Coronária em 10 anos estimado em adultos de 55 anos de acordo com os Fatores de Risco. Framingham Heart Study. Data derived from Wilson et al.
 Fonte: Benjamin et al. 2018

Em 2016 a mortalidade da Doença Coronariana foi de 363.452, e a menção da Doença Coronariana entre as causas de morte foi 533.126. O Infarto do Miocárdio foi responsável por 111.777 óbitos e foi citado 149.615 vezes entre outras causas de morte. (Benjamin et al. 2019)

Entre 2006 e 2016 a taxa anual de mortalidade atribuída a doença cardiovascular declinou 31,8% e o número atual de mortes declinou 14,6%. (Benjamin et al. 2019)

Os custos diretos da Doença Cardíaca entre 2014 e 2015 foram estimados em média \$109.4 bilhões/ano. Os custos diretos e indiretos, no mesmo período, foram \$218,7 bilhões. O Infarto do Miocárdio (\$12,1 bilhões) e a Doença Coronariana (\$9,0 bilhões) foram as mais caras condições tratadas nos hospitais americanos em 2013. Para o período entre 2015 e 2030, estima-se que os custos dessas patologias aumentarão aproximadamente 100%. (Benjamin et al. 2019)

No Brasil, segundo dados do DATASUS, o infarto do miocárdio é a primeira causa de morte no país, com uma média de 100.000 óbitos anuais. (www.datasus1.saude.gov.br - 14/11/2014)

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, no Brasil ocorre uma morte de causa cardiovascular a cada 90 segundos e a doença cardiovascular causa o dobro de morte que aquelas devidas a todos os tipos de câncer juntos.

Nos Estados Unidos, entre 2006 e 2016 houve um declínio anual de 31,8 % nas mortes atribuídas a Doença Coronariana e o número atual de mortes declinou 14,6%. (Benjamin et al. 2019)

Apesar de nos últimos anos terem sido observados diminuição da mortalidade relacionada a isquemia e da sua fisiopatologia ter sido exaustivamente estudada, ainda existem perguntas sem resposta, como o papel dos novos componentes do Sistema Renina-Angiotensina.

No presente estudo hipotetizamos que imediatamente após a Angioplastia há uma modificação na concentração dos peptídeos do Sistema Renina-Angiotensina na circulação cardíaca arterial e na circulação venosa, devido a formação ou degradação pulmonar destes peptídeos. Avaliamos ainda se a expressão do RNAm para os receptores AT1, Mas e ECA2 variam de acordo com a gravidade da coronariopatia.

Para estudar tal hipótese, comparamos, em pacientes cardiopatas submetidos a Angioplastia Percutânea, a diferença artério-venosa de Angiotensina-(1-7), Alamandina, Angiotensina I e Angiotensina II imediatamente antes e imediatamente após a colocação do stent e avaliamos em células polimorfonucleares de sangue arterial a expressão do RNAm para os receptores citados.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral:

- ✓ Avaliar o perfil dos peptídeos do Sistema Renina-Angiotensina, Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II, em pacientes cardiopatas submetidos a Cateterismo Cardíaco isolado ou seguido por por Angioplastia Percutânea.
- ✓ Avaliar a expressão do RNAm para os receptores AT1, Mas e ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina - ACE: Angiotensin Converting Enzyme) em células polimorfonucleares (PBMC) de sangue arterial.

3.2. Objetivos Específicos:

- ✓ Quantificar a diferença artério-venosa (DAV) dos peptídeos citados no Cateterismo, independente do resultado, antes e imediatamente após a Angioplastia Percutânea através da dosagem dos mesmos colhidos em veia periférica e raiz de aorta pelo método de espectrometria de massa.
- ✓ Avaliar a atividade da ECA2 através da relação arterial da Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II.
- ✓ Avaliar a porcentagem da conversão da Angiotensina I em Angiotensina II através da relação Angiotensina II (arterial)/Angiotensina I (venosa) multiplicada por 100.
- ✓ Avaliar a porcentagem de formação ou degradação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) através da relação valor arterial/valor venoso multiplicada por 100.

- ✓ Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes cardiopatas submetidos apenas ao Cateterismo Cardíaco com resultado normal e com lesão e ao Cateterismo Cardíaco seguido por Angioplastia.

4. Materiais e Métodos

4.1. Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG, Fundação Educacional Lucas Machado - FELUMA (Hospital Universitário Ciências Médicas) e Fundação Universitária de Cardiologia (Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul)

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Plataforma Brasil sob o CAAE: 53341215.0.0000.5149.

4.2. Critérios de Inclusão dos Pacientes

Recrutamos para este estudo 16 pacientes do sexo masculino que receberam o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST (Síndrome Coronariana Aguda) e foram atendidos no setor de Hemodinâmica das Instituições participantes, no período entre Abril/2017 e Setembro/2018.

A eles foi explicado os objetivos e a metodologia do estudo e os mesmos concordaram em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pacientes foram submetidos ao Cateterismo Cardíaco isolado ou Cateterismo seguido por Angioplastia Percutânea.

4.3. Protocolo Experimental

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo 01 foi composto de 12 pacientes submetidos apenas a cateterismo cardíaco e o grupo 02 foi composto de 4 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco e angioplastia percutânea. Todos os pacientes tiveram seus dados clínicos catalogados.

Ambos os grupos realizam o cateterismo cardíaco. Os pacientes do grupo 02 tiveram indicação de angioplastia e a mesma foi realizada imediatamente após o cateterismo. Desta

forma, os peptídeos dosados durante o cateterismo foram o controle dos peptídeos dosados durante a Angioplastia.

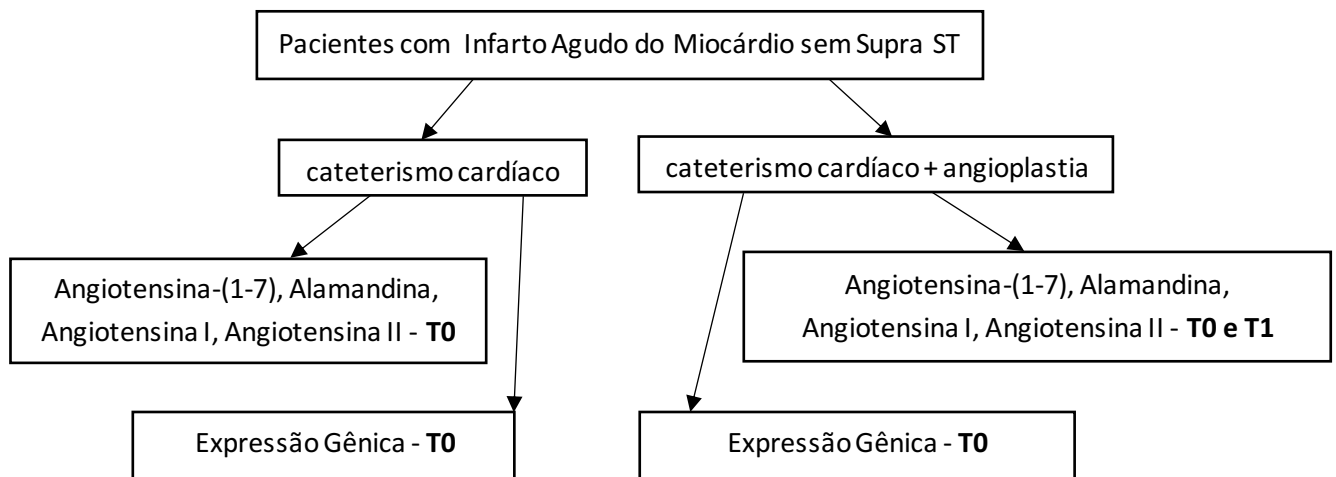
No setor de Hemodinâmica os pacientes foram monitorizados com cardioscópio, oxímetro de pulso e pressão não invasiva programada para aferir a cada 5 minutos.

O acesso para o procedimento foi realizado pelo hemodinamicista via punção de artéria femoral direita. Nos pacientes do grupo 01, após adequado posicionamento do catéter o hemodinamicista colheu uma mostra de 8 mL de sangue arterial da raiz da artéria aorta. Nos pacientes do grupo 02, após adequado posicionamento do catéter foi colhido 8 mL de sangue na raiz da aorta imediatamente antes e 5 minutos após a realização da angioplastia. Foi realizado também punção de veia periférica onde foi colhido sangue nos mesmos tempos em que foi colhido o sangue arterial. 4mL de cada amostra foi colocado em tubos de polietileno tipo Falcon contendo 140µL de coquetel de Inibidor de Proteases para cada 1 mL de sangue. As amostras foram centrifugadas por 20 minutos, 2500 rpm a 4º graus. O plasma foi separado e congelado a -80°C para posterior extração dos peptídeos.

O sangue e o coquetel de Inibidor de Proteases foram mantidos no gelo durante todo o período de coleta.

Os outros 4 mL foram preparados para a extração do RNA dos genes Mas, AT1 e ECA2 conforme técnica descrita no item 4.8.

4.4. Fluxograma



T0 no cateterismo: coletas no início do procedimento.

T0 e T1 no cateterismo + angioplastia: coletas antes da angioplastia e coletas 5 minutos após a angioplastia.

Figura 10: esquema da coleta de sangue e processamento das amostras.

4.5. Coquetel de Inibidores de Protease

Realizamos coleta de aproximadamente 16 mL de sangue (4 amostras de 4mL) nos pacientes submetidos a angioplastia e 8 mL de sangue (2 amostras de 4mL) nos pacientes submetidos ao cateterismo em tubo de polietileno tipo Falcon mantido em gelo contendo 140µL de coquetel para cada mL de sangue. A função do coquetel de inibidores de proteases é a preservação dos peptídeos.

Coquetel de Inibidores de Proteases

Para-hidroximercurio-benzoato (pOHHgHz), 1 mM	10 µL
Orto-fenantrolina, 30 mM	50 µL
Fenilmetilsulfonil fluorídrico (PMSF), 1 mM	10 µL
Ácido etilenodinitrilotetra-acético (EDTA), 7,5 %	50 µL
Pepstatin A, 1 mM	20 µL

As soluções de pOHHgBz e PMSF foram preparadas no dia da coleta. As demais soluções foram preparadas nos dias anteriores, sendo o pepstatin A e a orto-fenantrolina conservados em freezer -20° C e o EDTA 7,5% mantido em geladeira. O coquetel de inibidores de proteases foi preparado imediatamente antes da coleta do sangue.

4.6. Extração de Proteínas por Coluna de Bond Elut

O plasma armazenado no coquetel de inibidores de protease foi centrifugado e passou inicialmente pelo processo de extração de proteínas por Coluna de Bond Elut.

Para a extração dos peptídeos do Sistema Renina Angiotensina do plasma, as colunas Bond Elut foram pré-ativadas com 10 mL de ACN 99,9%/TFA 0,1% e 10 mL de HFBA 0,1%. Após pré-ativação, as colunas foram ativadas usando-se: 10 mL de ACN99,9%/TFA 0,1%, 10 mL de TFA 0,1%, 3 mL de BSA 0,1%/TFA 0,1%, 10 mL de ACN 10%/TFA 0,1%, 3 mL de TFA 0,1%. Após ativação da coluna as amostras foram aplicadas, seguindo-se de lavagem seqüencial com 20 mL de TFA 0,1% e 3 mL de ACN 20%/TFA 0,1%.

Os peptídeos foram eluídos com 3 mL de ACN 99,9%/TFA 0,1% em tubos de polietileno lavados com BSA 0,1% e armazenados a -20° C até a dosagem dos mesmos por Espectrometria de Massa.

4.7. Espectrometria de Massa

A quantificação dos peptídeos Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II foi realizada por espectrometria de LC-MS/MS em um Espectrômetro de Massa Waters Xevo TQ-S ESI+ triplo quadrupolo acoplado a um sistema Waters UPLC Acquity I-Class System. Todos os reagentes e aditivos foram de grau MS. As amostras solubilizadas na fase móvel (Acetonitrila 3,0%) foram purificadas com o auxílio de um sistema UPLC (Waters®) em uma coluna de fase reversa C18 (BEH C₁₈ 2,1 x 5,0 mm, Waters) utilizando acetonitrila e ácido fórmico 0,1% na fase móvel em um fluxo de 0,5 mL/min. O gradiente da fase móvel consistiu de uma concentração crescente de 10% até 60 % de acetonitrila em 10 minutos. O espectrômetro de massa é equipado com uma fonte de ionização Z-spray e é controlado pelo software MassLynx 4.0 (Waters Corporation, Milford, MA, EUA). A ionização por ESI no modo positivo foi feita utilizando os seguintes parâmetros: voltagem do capilar: 3,5 KV; voltagem do cone: 15 V; temperatura de dessolvatação: 300 °C; fluxo do gás de dessolvatação: 1000L/h; temperatura da fonte: 120 °C.

4.8. Expressão Gênica

Quatro mL de sangue arterial de cada paciente do cateterismo e a mesma quantidade de sangue de cada paciente da angioplastia, colhidos antes do procedimento, foram inicialmente acondicionados em tubos contendo EDTA e a seguir colocados em tubos tipo Falcon contendo 4mL de solução salina balanceada. A seguir, 6,5mL desta solução foi misturada com 4,5mL de Ficoll-PaqueTMPLUS e foi realizado a extração de PBMC baseada nos estudos de Bøyum, conforme orientações do fabricante. (Bøyum 1968b; Bøyum 1968a; Bøyum 1976)

Após ser centrifugada a 400g por 40 minutos a 20°C, a nuvem de PBMC foi separada e acondicionada em eppendorf's de 2mL que foram centrifugados a 1700rpm por 10 minutos a 20°C. O sobrenadante foi desprezado e o pellet foi misturado com 200µL de solução salina balanceada. Esta solução foi novamente centrifugada a 1700rpm por 10 minutos a 20°C. O sobrenadante foi desprezado e o pellet misturado a 1mL de Trizol®. Nessa etapa as amostras foram armazenadas a -80°C. A extração do RNA foi realizada de acordo com a técnica descrita pelo fabricante do Trizol®, a qual é baseada nos estudos de Chomczynski e Hummon. (Chomczynski 1993; Hummon et al. 2007; Chomczynski and Sacchi 1987)

As amostras foram descongeladas em ar ambiente e a elas foi adicionado 200µL de CHCl₃. Após agitação manual por 30" e 5 minutos em repouso, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos. O RNA foi pipetado e acondicionado em um eppendorf RNase free. Neste eppendorf foi colocado 500µL de álcool isopropílico. Após 10 minutos em temperatura ambiente esta solução foi centrifugada novamente, o sobrenadante descartado e o pellet lavado em 1mL de ETOH75 em água depec. Nesta etapa as amostras foram novamente armazenadas a -80°C.

A seguir, essa solução foi novamente centrifugada por 5 minutos, o sobrenadante descartado e o pellet seco por 10 minutos e ressuspenso em água depec (10 a 15µL). As amostras foram lidas no NanoDrop™ Spectrophometer e em todas elas a razão encontrada foi superior a 1,6 ($A_{260/280}$) e a quantidade de RNA foi superior a 1µg/8µL.

O RNA foi então tratado com 1µL de DNAase e 1µL de tampão por amostra. Após 15 minutos em temperatura ambiente foi adicionado 1µL de *stop solution* em cada amostra. As amostras foram colocadas no termociclador por 10 minutos a 70°C e novamente congeladas.

A reação de transcrição reversa foi realizada utilizando o kit High Capacity cDNA Reverse Transcription™, seguindo orientações do fabricante e então armazenadas a -80°C.

Foi então realizado o PCR quantitativo para os genes Mas, AT1 e ECA2.

4.9. Critérios de Exclusão dos Pacientes

Foram excluídos deste estudo os seguintes pacientes:

4.9.1 - Estiveram em ventilação mecânica na hora do procedimento ou foram colocados em ventilação mecânica para a realização do mesmo;

- 4.9.2 - Estiveram em uso de amins ou nitroprussiato na hora do procedimento;
- 4.9.3 - Apresentaram choque de qualquer etiologia;
- 4.9.4 - Apresentaram doença sistêmica grave: neoplasias, imunodepressão, doenças hematológicas, doença renal dialítica;
- 4.9.5 - Necessitaram de alguma medicação anestésica durante o procedimento;
- 4.9.6 - Necessitaram atropina e/ou adrenalina durante o procedimento ou imediatamente após o mesmo;
- 4.9.7 - Necessitaram de cardioversão antes, durante ou imediatamente após o procedimento;
- 4.9.8 - Recusaram-se a participar do estudo.

5. Análise Estatística

Nosso número amostral para o protocolo realizado nos pacientes foi calculado baseado no estudo de Santos et al. que avaliou os níveis de Angiotensina II em cães submetidos a isquemia miocárdica. Sabe-se que o valor da Angiotensina II em cães é bem próximo àquele encontrado em seres humanos. (Santos et al. 1990)

Apesar da grande variabilidade entre os pacientes no que se refere a comorbidades, tabagismo e uso de medicamentos, optamos por estudar um número amostral de 26, sendo 14 pacientes no grupo 01 e 12 pacientes no grupo 02. Porém, não foi possível dosar os peptídeos do SRA em todos os pacientes e nem realizar a expressão gênica em todos. As dosagens foram realizadas conforme discriminado na tabela 01.

Tabela 01: Dosagens de peptídeos do SRA e expressão gênica nos pacientes estudados.

Paciente	Cateterismo Normal	Cateterismo com Lesão	Angioplastia	SRA	Expressão Gênica
VSS	X			X	
APV	X			X	
AJL	X			X	X
PJPG	X			X	
FMA	X			X	
AJA	X				X
MMP		X		X	X
OER		X		X	X
CDA		X		X	
JBCB		X		X	
LCLR		X		X	X
JTC		X		X	
EFC		X		X	X
NJF		X			X
ACA			X	X	X
AC			X	X	
STO			X	X	X
JSB			X	X	
DMF			X		X
AAS			X		X
NPM			X		X
JAP			X		X
JBV			X		X
JIS			X		X
PTB			X		X
CRAR			X		X

Inicialmente avaliamos se os dados eram pareados ou não. A seguir analisamos os dados quanto a normalidade dos mesmos (paramétricos ou não), através do Teste de Shapiro -Wilk. Dados pareados e paramétricos foram analisados pelo Teste T Pareado, dados pareados e não paramétricos foram analisados pelo Teste de Wilcoxon. Dados não pareados e paramétricos foram analisados pelo Teste T não Pareado e dados não pareados e não paramétricos foram analisados pelo Teste de Mann-Whitney.

Todos os testes foram realizados com o auxílio do software Prisma® 8.0. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

6. Resultados

Foram dosados os peptídeos Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II uma vez na artéria e veia dos pacientes do grupo 01 e duas vezes, antes e após a angioplastia, também na artéria e veia, dos pacientes do grupo 02.

A fim de avaliar o papel de comorbidades, uso de medicamentos e resultado do cateterismo no comportamento das Angiotensinas, os grupos 01 e 02 foram divididos em subgrupos, conforme a figura 11.

Além de analisar os valores absolutos na artéria e na veia foi analisado também a DAV (diferença artério-venosa) de todos os peptídeos, a atividade da ECA2 através da relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II, a taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II através da relação Angiotensina II(arterial)/Angiotensina I (venosa) multiplicada por 100 e ainda a degradação ou formação da Angiotensina-(1-7) e Alamandina através da relação do valor arterial/valor venoso multiplicado por 100.

Em cada paciente, foi realizada pesquisa para RNAm dos genes dos receptores Mas, AT1 e ECA2 em células polimorfonucleares (PBMC) de sangue arterial.

Para análise do resultado da expressão gênica, os pacientes foram divididos em três grupos: cateterismo normal (grupo 1.1), cateterismo com lesão (grupo 1.2) e angioplastia (grupo 02).

6.1. Fluxograma da Divisão dos Grupos 01 e 02

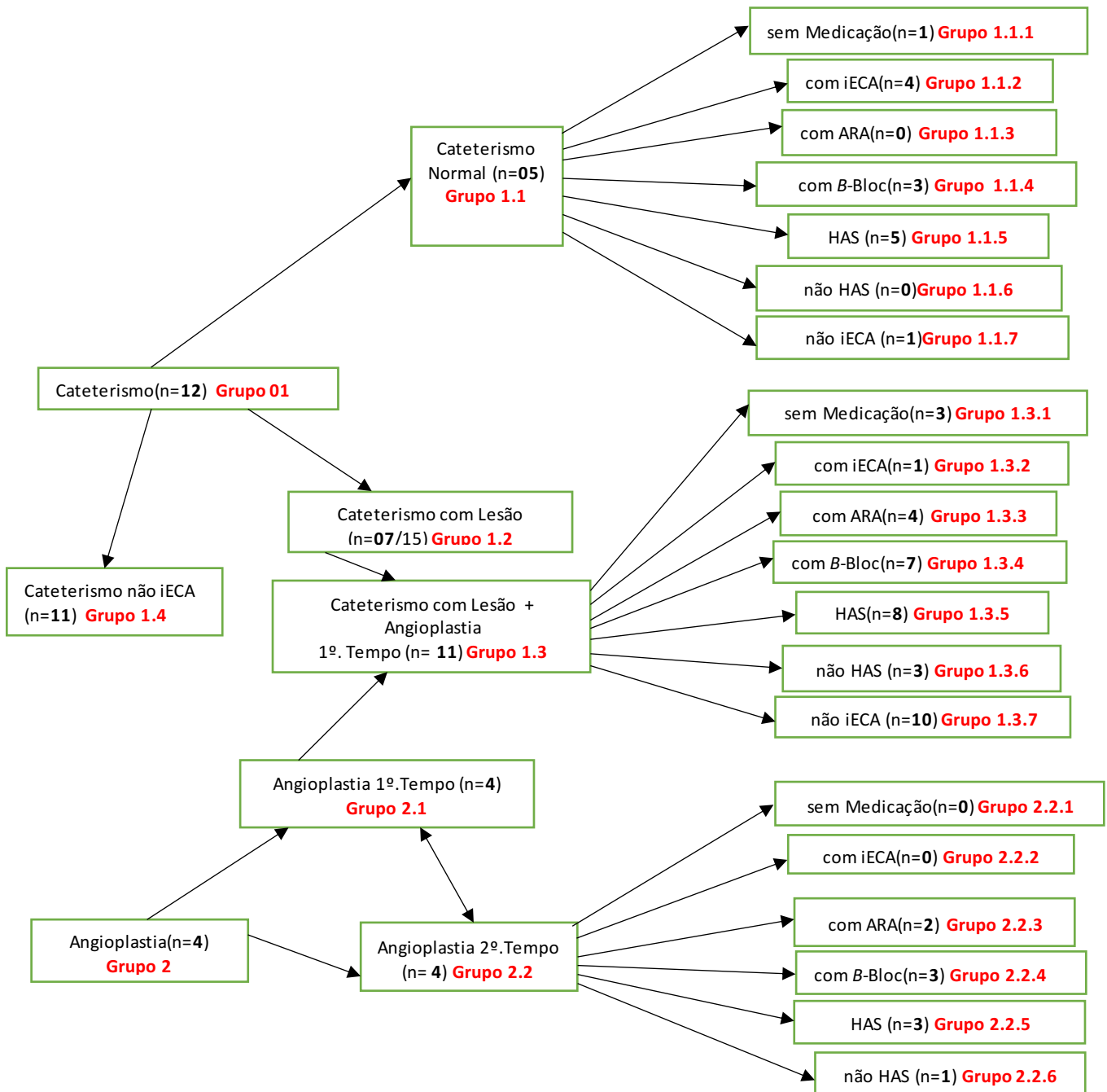


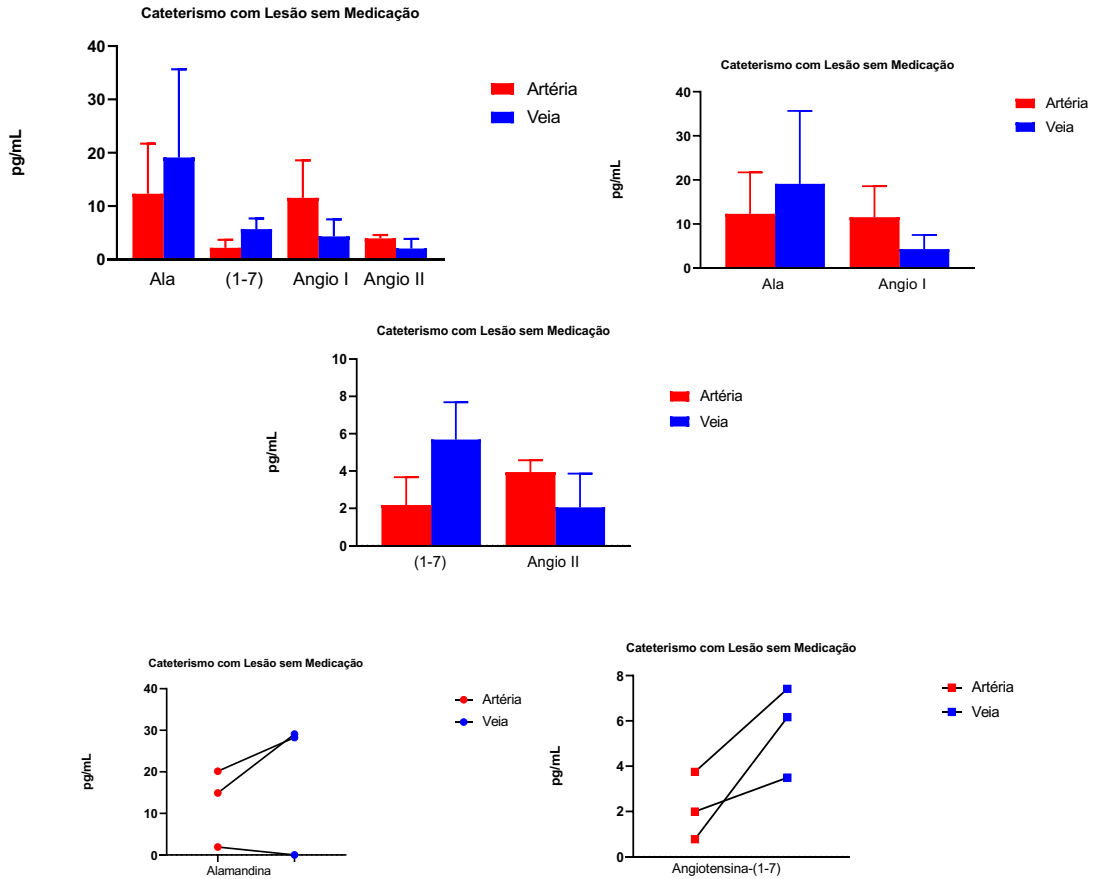
Figura 11: Fluxograma da divisão dos Grupos 01 (cateterismo) e 02 (angioplastia). Sem medicação: sem iECA, ARA e B-Bloc (beta Bloqueador).

6.2 Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)? (Grupo 1.3.1 - n=3)

Tabela 02: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem Medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	3	12,33	5,422	1,916	0,16
Alamandina Cat V	3	19,10	9,555	ND	29,07
Angiotensina-(1-7) Cat A	3	2,175	0,8622	0,7774	2,971
Angiotensina-(1-7) Cat V	3	5,691	1,154	3,499	7,414
Angiotensina I Cat A	3	11,55	4,054	7,414	19,66
Angiotensina I Cat V	3	4,332	1,848	0,7497	6,914
Angiotensina IICat A	3	3,943	0,3673	3,249	4,498
Angiotensina IICat V	3	2,055	1,045	ND	3,415

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado



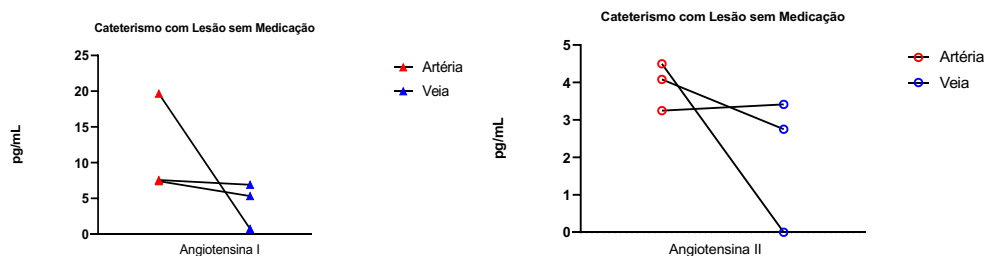


Figura 12: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). A: artéria; V: veia.

Em nosso estudo, a **Alamandina** apresentou um valor médio de 12,33 pg/mL na artéria e 19,1 pg/mL na veia de pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) que foram submetidos ao cateterismo e este exame acusou algum grau de lesão (grupo 1.3.1). Porém, observamos que em um dos pacientes, o único normotenso, o valor da Alamandina foi 85% inferior àquele encontrado na artéria do grupo 1.3.1 e próximo na artéria e na veia (1,91 pg/mL e não detectado, respectivamente). Ao compararmos com os valores do único paciente que não usa medicação e teve o resultado do cateterismo normal (grupo 1.1.1), encontramos 19,5707 pg/mL na artéria e 15,6604 pg/mL na veia, ou seja, 58% maior que na artéria do grupo 1.3.1 e 19% menor que na veia do mesmo grupo. No grupo 1.3.1 os dados sugerem um predomínio da degradação de Alamandina no pulmão, oposto do que ocorre no paciente do grupo 1.1.1.

No grupo 1.3.1 o valor médio de **Angiotensina-(1-7)** encontrado na artéria foi de 2,175 pg/mL e na veia de 5,691 pg/mL. Quando comparado aos valores encontrados no paciente do grupo 1.1.1, o valor arterial e venoso foram 39% menores. O paciente normotenso, que teve os valores de Alamandina discrepantes dos demais pacientes, não repetiu este comportamento com este peptídeo. Por outro lado, outro paciente, também normotenso, apresentou na artéria valor da Angiotensina-(1-7) próximo a zero (0,7774 pg/mL) e na veia o valor de 6,1614 pg/mL). Nenhum outro paciente apresentou a DAV tão grande quanto este. Tanto no paciente do grupo 1.1.1 quanto nos pacientes do grupo 1.3.1 parece haver maior degradação pulmonar do que formação deste peptídeo.

Em pacientes do grupo 1.3.1, a **Angiotensina I** assumiu valor de 11,55 pg/mL na artéria e 4,332 pg/mL na veia. Se compararmos ao valor encontrado no paciente do grupo 1.1.1, o valor na artéria foi o dobro (5,7477 pg/mL) e o valor na veia foi 35% menor (6,64 pg/mL). Um dos três pacientes, que é normotenso, apresentou a maior DAV do grupo e também o maior valor arterial e menor valor venoso (19,6588 pg/mL e 0,7497 pg/mL). Este paciente também apresentou um comportamento discrepante para a Alamandina, mas não para a Angiotensina-(1-7).

O valor médio da **Angiotensina II** foi 3,943 pg/mL na artéria e 2,055 pg/mL na veia. Neste grupo, o paciente que apresentou valores discrepantes de Alamandina e Angiotensina I, também o fez para a Angiotensina II (4,4982 pg/mL na artéria e não detectado na veia). Quando comparado ao valor encontrado no paciente do grupo 1.1.1, o valor médio na artéria foi 7% maior (3,6652 pg/mL) e o na veia foi 36% menor (3,1658 pg/mL).

6.3. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?

Tabela 03: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	3	-26	14,22	-49	0
Angiotensina-(1-7)	3	-60	13,65	-87	-43
Valor positivo: formação		Valor negativo: degradação			

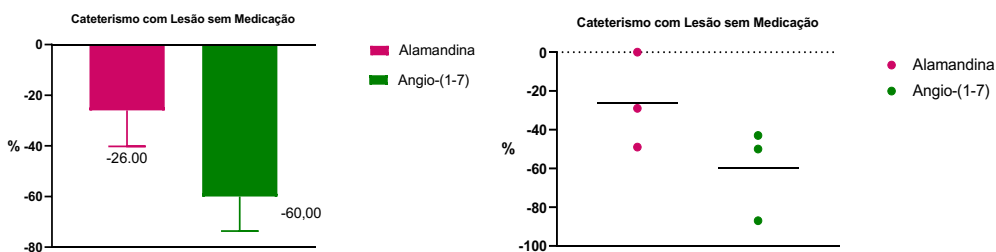


Figura 13: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem.

No grupo 1.3.1, cateterismo com lesão em pacientes sem medicação, nossos dados sugerem que a **Alamandina** e a **Angiotensina-(1-7)** foram degradadas em território pulmonar, sendo que a Angiotensina-(1-7) sofreu este fenômeno de forma mais proeminente. Em um dos pacientes do grupo, o valor venoso de Alamandina não foi detectado.

Este comportamento foi diferente do que foi encontrado no único paciente do grupo 1.1.1 (cateterismo normal e sem medicação), que apresentou formação da Alamandina e manteve a degradação da Angiotensina-(1-7) em território pulmonar.

6.4. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?

Tabela 04: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem o de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	3	239,7	180,2	59	600

Neste grupo, a taxa média de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II foi 239,7% (Angiotensina I (veia): 0,7497 pg/mL e Angiotensina II (artéria): 4,4982 pg/mL) em um dos pacientes. Uma possível explicação seria uma outra fonte de Angiotensina II, como a Angiotensina-(1-12). Nos outros dois pacientes deste grupo, a taxa de conversão foi de 59 e 60%. O único paciente com cateterismo normal e não usuário de medicamentos teve uma taxa de conversão de 55%.

Nossos dados sugerem que em pacientes que não usam medicamentos, o grau de lesão coronária aumenta discretamente a taxa de conversão de Angio II a partir da Angio I.

6.5. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.1)?

Tabela 05: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	3	0,5267	0,201	0,23	0,91

No grupo 1.3.1 a razão Angio-(1-7)/Angio II foi de 0,5267, maior do que aquela encontrada no paciente do grupo 1.1.1 (0,36), sugerindo maior atividade da ECA2 nos pacientes com doença coronária mais avançada.

6.6. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)?

Tabela 06: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	3	-6,775	4,687	-14,16	1,916
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	3	-3,516	1,124	-5,384	-1,499
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	3	7,219	5,859	0,6664	18,91
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	3	1,866	1,379	-0,1666	4,498

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão sem medicação

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo) sem medicação

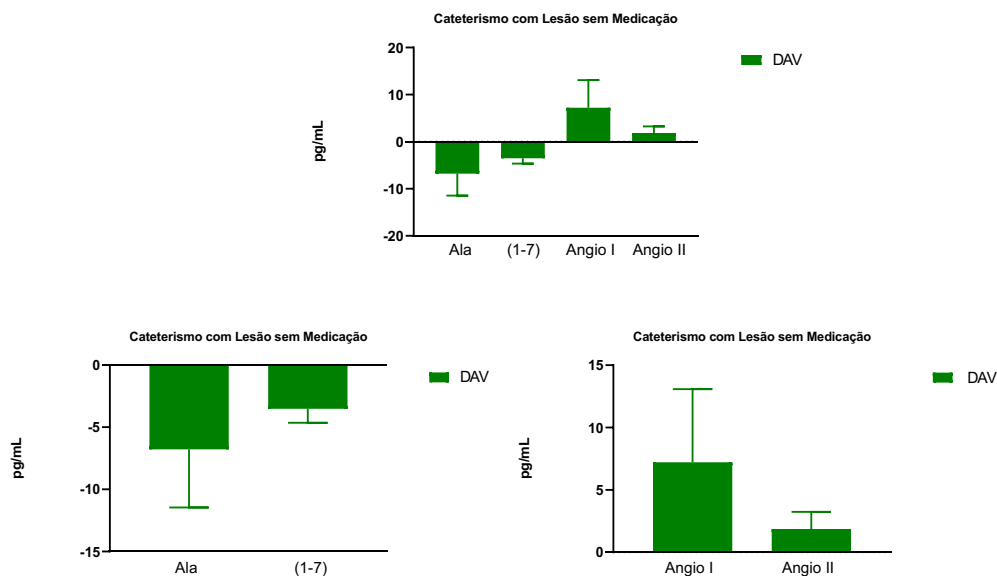


Figura 14: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa

No Grupo 1.3.1 a **Alamandina** apresentou DAV de -6,775 pg/mL, enquanto no paciente do Grupo 1.1.1 apresentou o valor de 3,4153 pg/mL. Esses dados sugerem que quando o paciente apresenta algum grau de doença coronária, a degradação pulmonar da Alamandina é o fenômeno prevalente.

No Grupo 1.3.1, a **Angiotensina-(1-7)** apresentou uma DAV de -3,516 pg/mL. O paciente do Grupo 1.1.1 apresentou um valor de -2,1668 pg/mL. Nossos dados sugerem que pacientes que não usam medicações, independente do grau de doença coronária, ocorre maior degradação pulmonar do que formação de Angiotensina-(1-7).

Neste Grupo, a **Angiotensina I** apresentou DAV de 7,219 pg/mL, mostrando que a formação superou a degradação pulmonar. No paciente do Grupo 1.1.1, o valor da DAV foi -0,8923 pg/mL, mostrando discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação.

Nossos dados sugerem que em pacientes que não estão sob uso de iECA, ARA ou Beta Bloqueador, o grau de doença coronária interfere no comportamento da Angiotensina I.

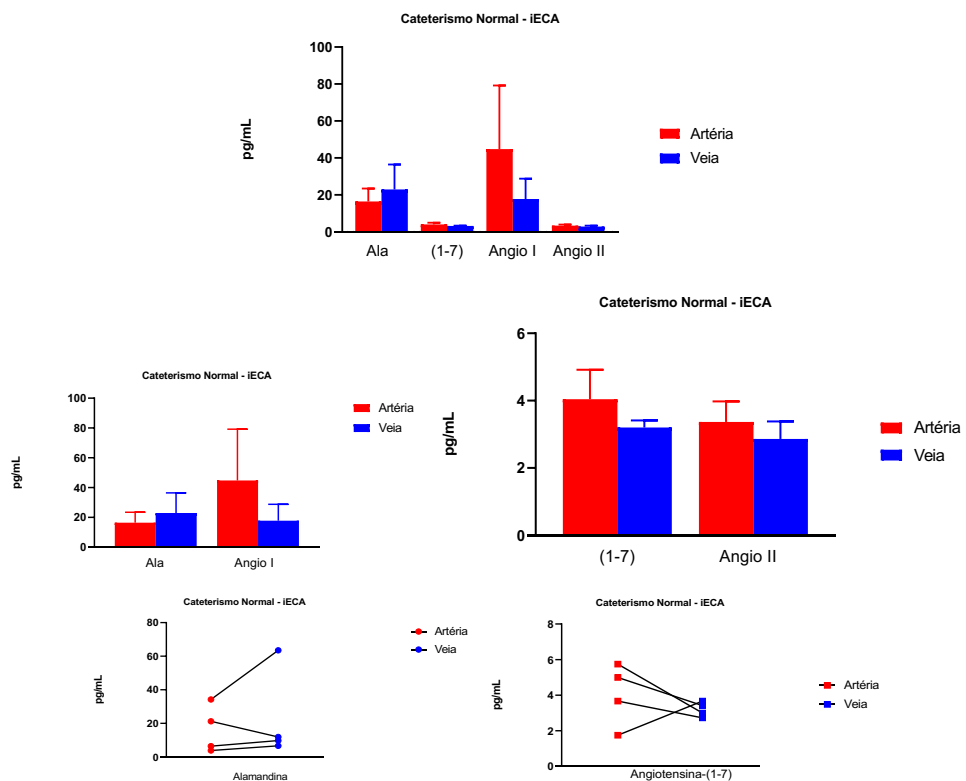
A **Angiotensina II** apresenta formação superior a degradação pulmonar no Grupo 1.3.1 (DAV 1,866 pg/mL). No paciente do Grupo 1.1.1 (DAV 0,4994 pg/mL), também há, de forma discreta, preponderância da formação sobre a degradação pulmonar.

6.7. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de iECA com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1.2 - n=4)

Tabela 07: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	4	16,42	7,065	3,832	34,24
Alamandina Cat V	4	22,94	13,56	6,614	63,47
Angiotensina-(1-7) Cat A	4	4,040	0,8766	1,749	5,748
Angiotensina-(1-7) Cat V	4	3,201	0,2101	2,724	3,665
Angiotensina I Cat A	4	44,82	34,39	3,249	147,7
Angiotensina I Cat V	4	17,82	10,96	3,79	50,40
Angiotensina IICat A	4	3,367	0,6126	2,332	4,888
Angiotensina IICat V	4	2,862	0,5227	2,166	4,408

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo



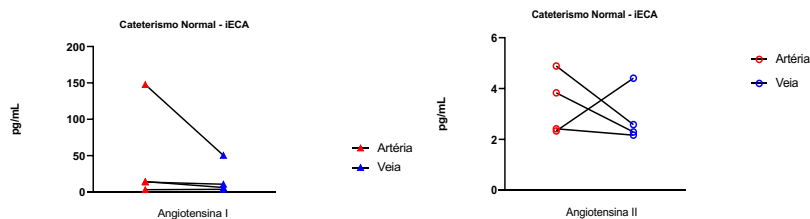


Figura 15: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.

Nos pacientes usuários de iECA com Cateterismo normal (Grupo 1.1.2), os valores arteriais e venosos de **Alamandina** foram 16,42 pg/mL e 22,94 pg/mL, respectivamente. Estes valores foram em média maiores do que aqueles encontrados na artéria e veia do Grupo 1.3.1 (33% e 20%), que não usa medicação, porém o paciente é portador de algum grau de lesão coronária. Comparado com o valor do único paciente do Grupo 1.1.1, o valor da média encontrado na artéria do Grupo 1.1.2 foi 14% menor na artéria (19,5707 pg/mL) e 46% maior na veia (15,6604 pg/mL). Um paciente deste grupo, que é hipertenso, diabético e ex tabagista apresentou valores elevadamente discrepantes, tanto arteriais quanto venosos (34,23 pg/mL - 177% e 63,47 pg/mL - 232%). O único paciente do Grupo 1.3.2 apresentou valor na artéria de 19,66 pg/mL e na veia de 14,16 pg/mL. Neste paciente, o valor arterial foi bem semelhante àquele encontrado no paciente do Grupo 1.1.1 e 19% maior do que o encontrado nos pacientes do Grupo 1.1.2. O valor encontrado na veia foi 10% menor do que o encontrado no Grupo 1.1.1 e 38% menor que o encontrado no Grupo 1.1.2. Parece que tanto o Grupo 1.1.2 quanto no Grupo 1.3.1 apresentam degradação pulmonar de Alamandina. Fenômeno inverso foi observado no único paciente do Grupo 1.1.1 e no único paciente do Grupo 1.3.2, cujos valores encontrados sugerem predomínio da formação pulmonar de Alamandina.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou valores arteriais de 4,04 pg/mL e venosos 3,201 pg/mL. Esses valores foram 85% maiores na artéria (2,175 pg/mL) e 44% menores na veia (5,691 pg/mL), quando comparados aos do grupo 1.3.1. Se comparados ao do paciente do Grupo 1.1.1, o valor da artéria é 67% maior (1,3318 pg/mL) e o da veia é 9% menor (3,4986 pg/mL). Se comparado ao valor encontrado no paciente do Grupo 1.3.2, o valor da artéria é 72% maior (1,166 pg/mL) e o da veia 47% menor (5,998 pg/mL). Os pacientes do Grupo 1.3.2 foram aqueles em que parece haver um equilíbrio entre degradação pulmonar e formação de Angiotensina-(1-7). Nos outros Grupos (1.1.1, 1.1.2 e 1.3.1), o fenômeno dominante foi a degradação pulmonar.

Os valores de **Angiotensina I** na artéria foram 44,82 pg/mL e 17,82 pg/mL na veia. Ou seja, 288% maior na artéria e 311% maior que na veia, quando comparados aos valores do Grupo 1.3.1. Quando comparada ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria foi 680% maior

pulmonar. Nos pacientes do grupo 1.3.1 ocorreu degradação deste peptídeo e no paciente do grupo 1.1.1 ocorreu formação do mesmo.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou formação em território pulmonar, exceto por um paciente deste grupo (1.1.2), que teve o comportamento inverso, que foi semelhante ao do único paciente do grupo 1.3.2, ou seja, degradação em território pulmonar. Os pacientes do grupo 1.3.1 e o paciente do grupo 1.1.1 também apresentaram predomínio de degradação do peptídeo em território pulmonar.

6.9. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.2)?

Tabela 09: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia) / Angiotensina II(artéria)	4	38,25	13,40	9	61

Nos pacientes com resultado de cateterismo normal usuários de iECA a taxa média de conversão de 38,25% foi menor que aquela encontrada em pacientes que não usam medicamento, independente do resultado do cateterismo. Este resultado está coerente com o uso de iECA. No único paciente com resultado de cateterismo alterado e uso de iECA, a taxa de conversão foi de 10%.

Em nossos resultados, pacientes portadores de lesão coronária mais avançada tem uma taxa de conversão de Angio I em Angio II maior. Possíveis explicações são maior efetividade do iECA neste contexto ou maior formação de Angio-(1-7) utilizando Angio II como substrato.

6.10. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.2)?

Tabela 10: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de iECA com Cateterismo com resultado normal

Peptídeos / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7) / Angiotensina II	4	1,453	0,4815	0,35	2,37

Nestes pacientes a razão Angio-(1-7)/Angio II foi 1,453, compatível com a menor disponibilidade de Angio II e um aumento de formação de Angio-(1-7) utilizando Angio I como substrato.

Por outro lado, no paciente do grupo 1.3.2, o valor encontrado foi de 0,38, próximo àqueles encontrados no paciente do grupo 1.1.1 (0,36) e nos pacientes do grupo 1.3.1 (0,52).

6.11. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de iECA com Cateterismo Normal?

Tabela 11: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1º Tempo da Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _N	4	-6,514	8,116	-29,24	9,296
Angiotensina-(1-7) DAV _N	4	0,839	0,9917	-1,916	2,749
Angiotensina I DAV _N	4	27,0	23,5	-0,5415	97,31
Angiotensina II DAV _N	4	0,5052	0,9591	-2,076	2,305

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal usuários iECA

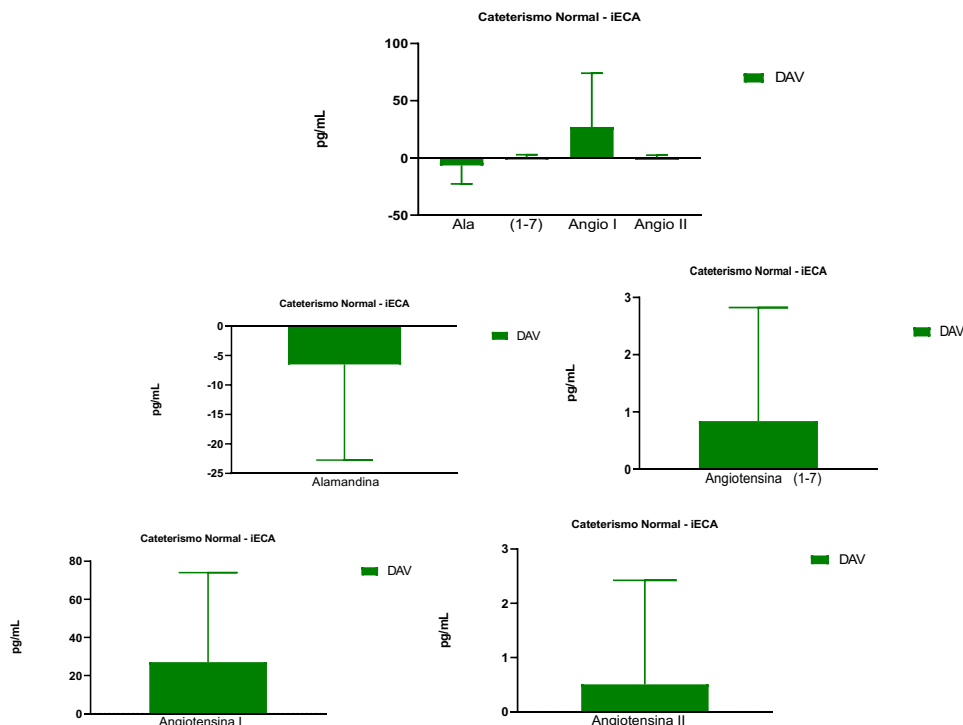


Figura 17: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa

Os pacientes do Grupo 1.1.2 apresentaram uma DVA de -6,514 pg/mL de **Alamandina**. Este valor foi semelhante àquele encontrado nos pacientes do Grupo 1.3.1, sugerindo que pacientes que não usam medicação e tem algum grau de lesão coronária e aqueles que não tem

lesão coronária mas usam iECA apresentam degradação pulmonar de Alamandina. Fenômeno inverso foi observado no único paciente do Grupo 1.1.1 e no único paciente do Grupo 1.3.2, cujos valores encontrados sugerem predomínio da formação pulmonar de Alamandina (Grupo 1.1.1 DAV: 3,4153 pg/mL e Grupo 1.3.2 DAV 5,498 pg/mL).

Pacientes do Grupo 1.1.2 apresentaram DAV de 0,839 pg/mL, sugerindo um equilíbrio entre a degradação pulmonar e a formação de **Angiotensina-(1-7)**. O paciente do Grupo 1.3.2 apresentou a DAV de -4,831 pg/mL. Este paciente, bem como aquele do Grupo 1.1.1 e os pacientes do Grupo 1.3.1 apresentaram maior predomínio de degradação pulmonar deste peptídeo.

A **Angiotensina I** apresentou DAV de 27 pg/mL neste Grupo. No paciente do Grupo 1.3.2 apresentou DAV de 44,98 pg/mL. Em ambos os casos, há nítido predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo, independente do grau de doença coronária. O mesmo fenômeno foi observado no Grupo 1.3.1. Porém, o paciente do Grupo 1.1.1 apresentou discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação. Esses dados sugerem que mesmo em não usuários de iECA o grau de lesão coronária influi no comportamento da Angiotensina I.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de 0,5052 pg/mL neste Grupo e de 0,8330 pg/mL no paciente do Grupo 1.3.2. Em ambos os Grupos podemos observar uma discreta tendência a formação do peptídeo. No paciente do Grupo 1.1.1 ocorreu o mesmo fenômeno. Por outro lado, o Grupo 1.3.1 apresentou mais nítida formação do que degradação pulmonar de Angiotensina II.

6.12. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de ARA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)? (Grupo 1.3.3 - n=4)

Tabela 12: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	4	12	4,829	2,249	23,99
Alamandina Cat V	4	19,89	5,555	8,58	35,15
Angiotensina-(1-7) Cat A	4	4,592	0,8940	1,916	5,623
Angiotensina-(1-7) Cat V	4	1,645	0,6591	ND	3,082
Angiotensina I Cat A	4	36,19	11,33	8,163	63,64
Angiotensina I Cat V	4	25,66	8,054	5,664	42,32
Angiotensina II Cat A	4	6,477	1,548	3,332	10,75
Angiotensina II Cat V	4	4,644	0,7594	3,290	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado

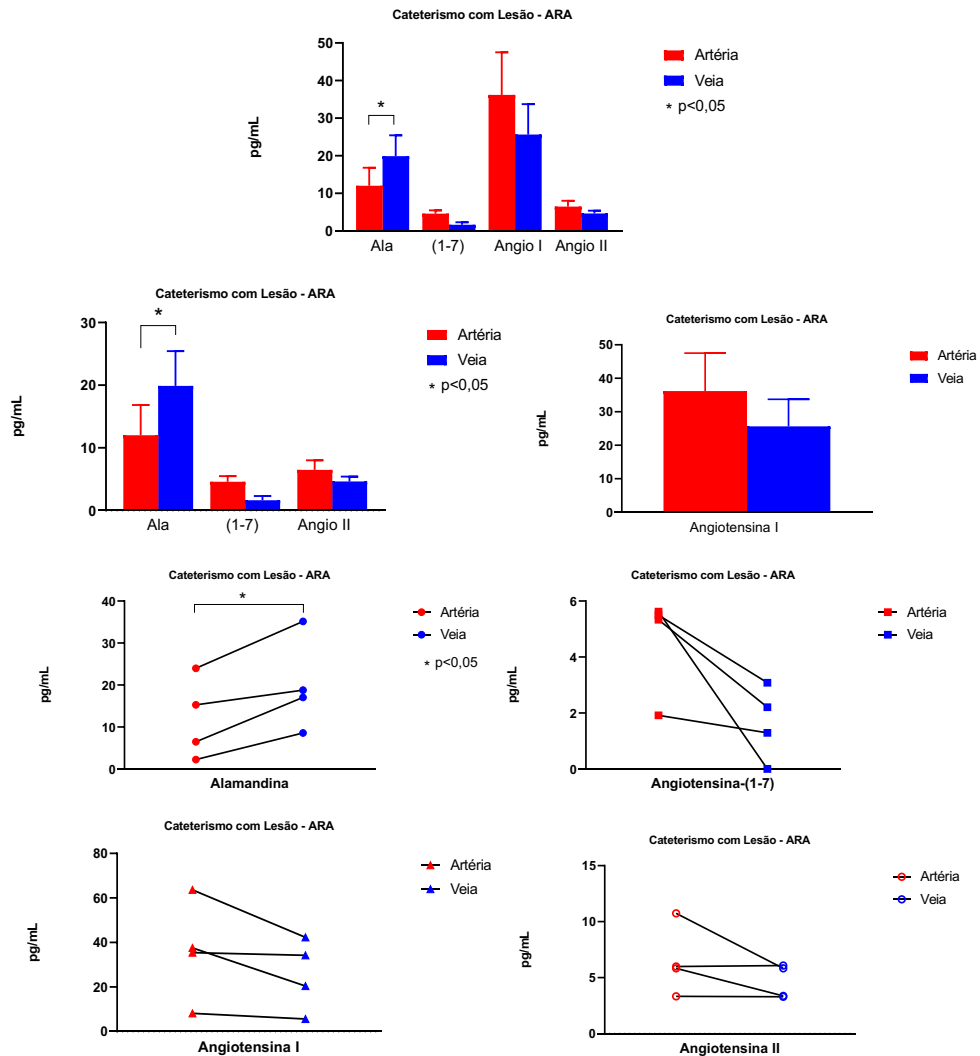


Figura 18: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de ARA e com resultado de cateterismo com lesão. Alamandina: * p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia

Pacientes usuários de ARA e com Cateterismo com lesão (Grupo 1.3.3) apresentaram valores arteriais e venosos da **Alamandina** praticamente iguais aos do grupo 1.3.1 (12 pg/mL e 19,89 pg/mL), Porém entre os usuários de ARA a diferença foi significativa ($p < 0,05$). Quando comparamos o valor encontrado no Grupo 1.3.3 com os valores encontrados no único paciente do Grupo 1.1.1, a média do valor na artéria do Grupo 1.3.3 é 47% menor e a média venosa é 22% menor que no paciente do Grupo 1.1.1. Novamente, temos um paciente hipertenso, diabético e não tabagista cujos valores de Alamandina estão um pouco diferente dos demais (23,99 pg/mL na artéria e 33,15 pg/mL na veia). Este paciente foi submetido a Angioplastia. Pacientes com algum grau de doença coronária, sem medicação ou em uso de ARA, a tendência da Alamandina é ser degradada no pulmão, oposto do que ocorreu no paciente que não apresenta lesão coronária e não usa medicação.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou o valor de 4,592 pg/mL na artéria e 1,645 pg/mL na veia. Esses valores foram o dobro do valor encontrado na artéria e 70% menor do que o valor encontrado na veia do Grupo 1.3.1. Se comparamos ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria é 244% maior (1,3318 pg/mL) e o valor na veia é 53% menor (3,4986 pg/mL). Entre os pacientes do Grupo 1.3.3, um paciente hipertenso e ex tabagista apresentou na artéria o maior valor do peptídeo (5,6227 pg/mL) e na veia um valor não detectado. Nossos dados sugerem que neste Grupo há um predomínio da formação de Angiotensina-(1-7) sobre a degradação pulmonar. Oposto do que ocorreu nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1.

A **Angiotensina I** apresentou valor médio na artéria de 36,19 pg/mL e valor médio na veia de 25,66 pg/mL, 213% maiores que na artéria e 492% maiores que na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Se comparamos ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria foi 526% maior e o valor na veia foi 286% maior. Um paciente teve os valores arteriais e venosos bem próximos e ambos discrepantes dos demais pacientes (8,1634 pg/mL na artéria e 5,6644 pg/mL na veia). Esse mesmo paciente apresentou valores discrepantes para a Angiotensina-(1-7). Nossos dados sugerem um predomínio da formação sobre a degradação pulmonar de Angiotensina I em usuários de ARA com algum grau de doença coronária.

Pacientes deste Grupo apresentaram valor médio de **Angiotensina II** de 6,477 pg/mL na artéria e de 4,644 pg/mL na veia. Esses valores foram, em média, 64% maior na artéria e 125% maior na veia, ao comparamos com os valores encontrados no Grupo 1.3.1. Quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria (3,6652 pg/mL) foi 76% maior e o na veia (3,1658 pg/mL) foi 46% maior.

6.13. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?

Tabela 13: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	4	-45,75	13,21	-74	-19
Angiotensina-(1-7)	4	21,5	19,66	-12	78

Valor positivo: formação

Valor negativo: degradação

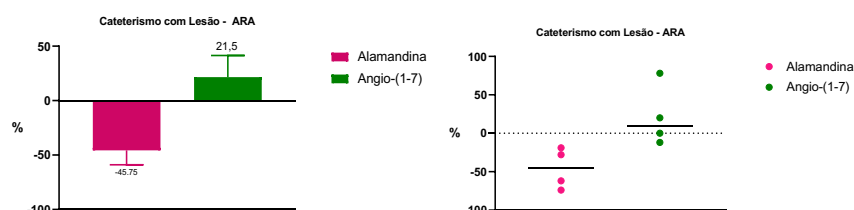


Figura 19: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de ARA com resultado de cateterismo com lesão (n=4). Valores em porcentagem.

A **Alamandina** apresentou nesses pacientes predomínio de degradação em território pulmonar, comportamento semelhante àquele encontrado no grupo 1.3.1 e oposto ao do paciente do grupo 1.1.1.

Por outro lado, a **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de formação em território pulmonar. Porém dois dos quatro pacientes deste grupo apresentaram predomínio de degradação de Angio-(1-7), sendo que em um deles o valor encontrado na veia não foi detectado. No grupo 1.3.1, e no paciente do grupo 1.1.1, houve predomínio da degradação deste peptídeo em território pulmonar.

6.14. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?

Tabela 14: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	4	42,5	20,19	12	102

Em pacientes usuários de ARA com algum grau de lesão coronária a taxa de conversão de Angio I em Angio II (42,5%) foi menor que aquela encontrada em pacientes com cateterismo acusando algum grau de doença coronária e sem uso de medicação (60%). Houve um paciente do grupo 1.3.3 em que a taxa de conversão foi 102%. Uma possível explicação seria que o aumento de Angio II devido ao bloqueio do receptor AT1 funcionaria como um feedback negativo, diminuindo assim a conversão de Angio I em Angio II. Por outro lado, o paciente com conversão de 102% poderia apresentar Angio II de outra fonte, como a Angiotensina-(1-12).

6.15. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de ARA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.3)?

Tabela 15: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de ARA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	4	0,81	0,3091	0,17	1,6

Em usuários de ARA cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, a razão Angio-(1-7)/Angio II foi maior que aquela encontrada nos pacientes do grupo 1.3.1 (cateterismo com lesão e sem medicação) sugerindo que o uso de ARA otimizaria a atividade da ECA2.

6.16. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de ARA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)?

Tabela 16: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	4	-7,882	1,813	-11,16	-3,499
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	4	2,947	1,035	0,6248	5,623
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	4	10,54	5,104	1,166	21,32
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	4	1,833	1,182	-0,0833	4,915

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal usuários ARA

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão usuários ARA

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo) usuários ARA

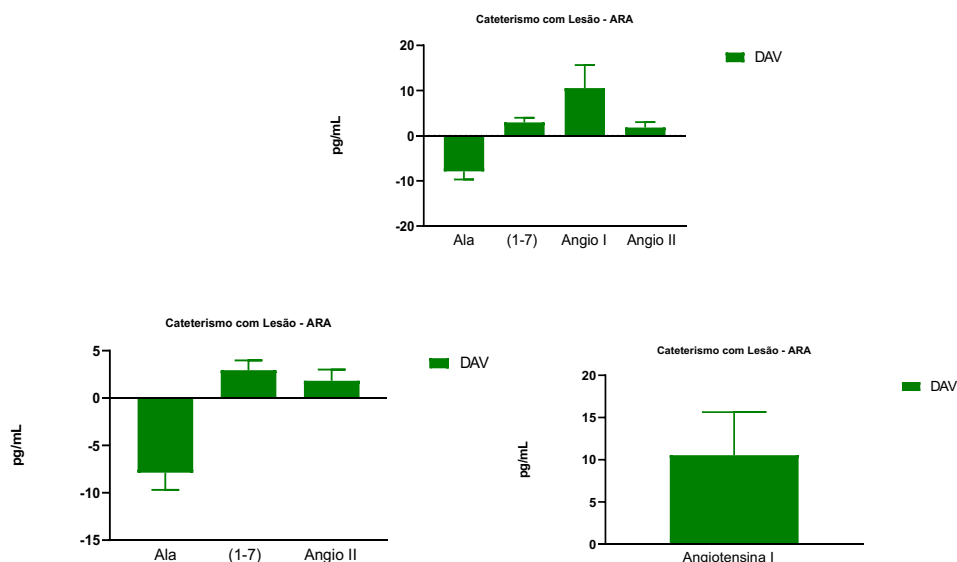


Figura 20: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de ARA e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa

A **Alamandina** apresentou uma DAV no valor de -7,882 pg/mL no Grupo 1.3.3. No Grupo 1.3.1 apresentou DAV de -6,775 pg/mL e no Grupo 1.1.1 de 3,4153 pg/mL. Esses dados sugerem que nos pacientes com algum grau de doença coronária a tendência da Alamandina é ser degradada no pulmão, oposto do que ocorre no paciente que não apresenta lesão coronária.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV de 2,947 pg/mL, sugerindo predomínio da formação sobre a degradação pulmonar. Tal fenômeno não foi observado nos Grupos 1.1.1 (DAV -2,1668 pg/mL) e 1.3.1 (DAV -3,516 pg/mL) cujas DAV's sugerem predomínio da degradação pulmonar sobre a formação.

A **Angiotensina I** apresentou DAV de 10,54 pg/mL neste Grupo. Da mesma forma que ocorreu nos pacientes com algum grau de doença coronária porém sem uso de medicação, há predomínio da formação deste peptídeo sobre sua degradação pulmonar (Grupo 1.3.1 -DAV 7,219 pg/mL). O oposto ocorreu no paciente do Grupo 1.1.1, cuja DAV de -0,8923 pg/mL sugere um discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de 1,883 pg/ml em usuários de ARA com algum grau de lesão coronária, semelhante ao que ocorreu nos pacientes do Grupo 1.3.1 (DAV 1,866 pg/mL), sugerindo maior formação que degradação pulmonar deste peptídeo nestes pacientes. O paciente do Grupo 1.1.1 apresentou discreta tendência a formação deste peptídeo (DAV 0,4994 pg/mL).

6.17. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de B-Bloc com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1.4 - n=3)

Tabela 17: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	3	10,48	5,413	3,832	21,21
Alamandina Cat V	3	9,429	1,538	6,614	11,91
Angiotensina-(1-7) Cat A	3	4,804	0,6090	3,665	5,748
Angiotensina-(1-7) Cat V	3	3,046	0,2010	2,724	3,419
Angiotensina I Cat A	3	10,52	3,642	3,249	14,49
Angiotensina I Cat V	3	6,956	2,063	3,79	10,83
Angiotensina II Cat A	3	2,86	0,4865	2,332	3,832
Angiotensina II Cat V	3	2,955	0,7274	2,166	4,408

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo

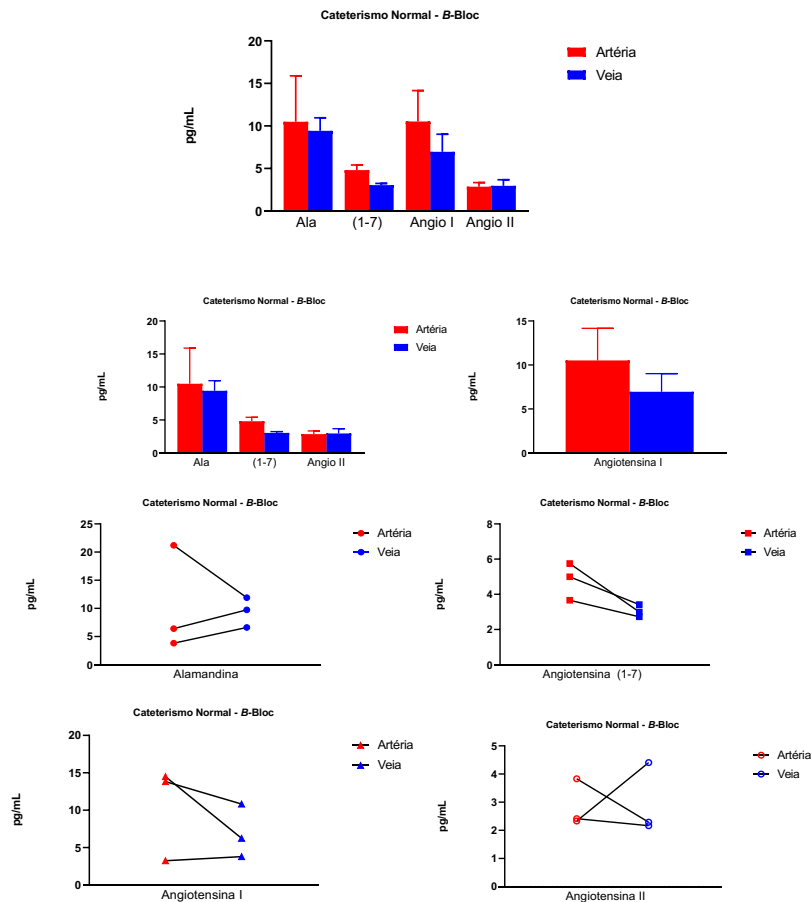


Figura 21: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de B-Bloc e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.

Em usuários de B-Bloc com Cateterismo normal (Grupo 1.1.4), o valor médio de **Alamandina** encontrado na artéria e veia foi, respectivamente, 10,48 e 9,429 pg/mL (15% e 51% menores, respectivamente, que no Grupo 1.3.1). Quando comparamos com o valor

encontrado no paciente do Grupo 1.1.1, o valor encontrado na artéria do Grupo 1.1.4 é 47% menor e o na veia é 40% menor. Porém, um dos pacientes, que é hipertenso, diabético e tabagista, foi o único que apresentou o valor na artéria maior que na veia, ocorrendo o inverso com os outros dois pacientes. No Grupo 1.1.4, a Alamandina apresentou o mesmo comportamento do paciente do Grupo 1.1.1, sugerindo predomínio discreto da formação pulmonar sobre a degradação. Este comportamento foi o inverso do apresentado pelo Grupo 1.3.1.

Os valores arteriais médios de **Angiotensina-(1-7)** foram 4,804 pg/mL e os venosos 3,046 pg/mL. O valor na artéria foi 500% maior que o encontrado no Grupo 1.3.1 e o valor da veia foi 50% menor que o encontrado no Grupo 1.3.1. Se comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, os valores médios arteriais foram 260% maiores e os valores venosos foram 13% menores. Neste Grupo, semelhante ao que ocorreu no Grupo 1.3.3, parece que a formação de Angiotensina-(1-7) é superior à degradação pulmonar, oposto do que observamos nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1

A **Angiotensina I** apresentou valor médio de 10,52 pg/mL na artéria e 6,956 pg/mL na veia. Esses valores foram 9% menor na artéria e 60% maiores na veia em comparação àqueles encontrados no Grupo 1.3.1. Se compararmos com o Grupo 1.1.1, o valor na artéria foi 83% maior e o valor na veia foi 4% maior. Em usuários de Beta Bloqueador, mesmo com resultado do cateterismo normal, há predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, comportamento semelhante ao encontrado no Grupo 1.3.1.

Este Grupo apresentou os seguintes valores médios de **Angiotensina II**: 2,86 pg/mL na artéria e 2,955 pg/mL na veia. Esses valores foram 28% menores do que na artéria e 43% maiores do que na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria (3,6652 pg/mL) foi 22% menor e o valor na veia (3,1658 pg/mL) foi 7% menor. Um paciente, hipertenso e ex tabagista apresentou o valor venoso praticamente o dobro dos demais pacientes (4,4079 pg/mL). Outro paciente, também hipertenso e ex tabagista, praticamente não variou os valores arteriais e venosos deste peptídeo (2,4157 pg/mL na artéria e 2,1658 pg/mL na veia).

6.20. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo normal (Grupo 1.1.4)?

Tabela 20: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	3	1,82	0,44	0,95	2,37

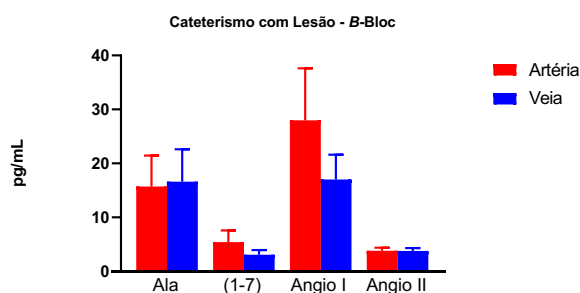
Em pacientes usuários de Beta Bloqueador com resultado de cateterismo normal, o uso deste fármaco parece otimizar a atividade da ECA2, sugerindo ser esta uma das vias de cardioproteção do Beta Bloqueador, pois a razão Angio-(1-7)/Angio II foi expressivamente maior que no grupo 1.3.1 e no paciente do grupo 1.1.1.

6.21. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de B-Bloc com Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.4 - n=7)

Tabela 21: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1°. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	7	15,72	5,720	2,249	47,31
Alamandina Cat V	7	16,61	6,02	3,699	50,06
Angiotensina-(1-7) Cat A	7	5,403	5,731	1,166	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	7	3,094	0,8427	ND	6,081
Angiotensina I Cat A	7	27,98	9,625	2,749	74,64
Angiotensina I Cat V	7	17,02	4,596	1,416	34,24
Angiotensina II Cat A	7	3,802	1,523	2,249	5,998
Angiotensina II Cat V	7	3,79	0,5342	2,166	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado



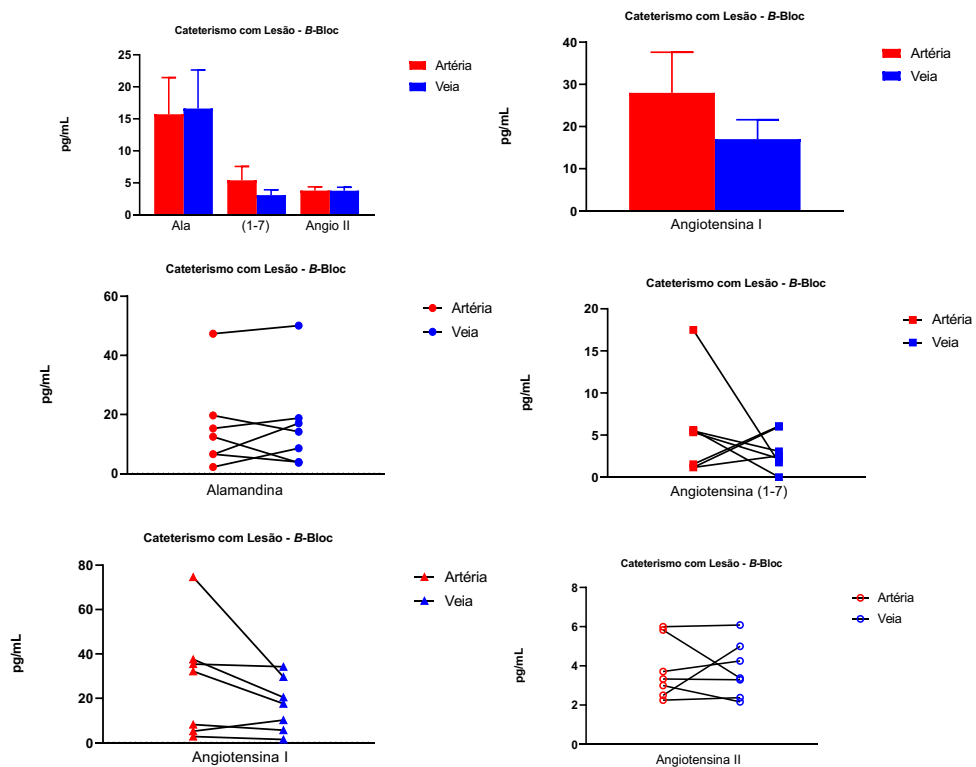


Figura 23: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de *B-Bloc* e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.

Os valores da **Alamandina** foram 15,72 pg/mL e 16,61 pg/mL na artéria e veia, respectivamente (27% maior e 14% menor, que na artéria e veia do Grupo 1.3.1). Um destes pacientes, que era diabético e ex tabagista teve valores bem discrepantes (47,31 pg/mL - 283% maior e 50,06 pg/mL - 162% maior que no Grupo 1.3.1) na artéria e veia, respectivamente. Este paciente foi submetido a uma Angioplastia. Quando comparamos com os valores encontrados no paciente do Grupo 1.1.1, o valor médio da artéria do Grupo 1.3.4 é 20% menor e o valor médio da veia é 6% maior. Se comparamos com os valores encontrados no Grupo 1.1.4, os valores encontrados no Grupo 1.3.4 são 34% maiores na artéria e 44% maiores na veia. Nossos resultados sugerem que no que se refere ao uso de *B-Bloc*, quanto mais avançada a doença coronária, maiores os valores absolutos de Alamandina, tanto arteriais quanto venosos. Porém quando não há doença coronária há um discreto predomínio da formação deste peptídeo, oposto do que ocorre em usuários de *B-Bloc* porém com algum grau de doença coronária. Os Grupos que apresentam resultado de Cateterismo normal (1.1.1 e 1.1.4) tendem a formar Alamandina no pulmão, enquanto que os Grupos com algum grau de lesão coronária tendem a degradá-la (1.3.1 e 1.3.4).

Os valores de **Angiotensina-(1-7)** encontrados na artéria foi de 5,403 pg/mL e na veia foi de 3,094 pg/mL, valores que foram 148% maiores na artéria e 46% menores que na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Esses valores foram 305% maiores que os encontrados na artéria

do Grupo 1.1.1 e 12% menores que os encontrados na veia do paciente do Grupo 1.1.1. Um dos pacientes, que era hipertenso teve valores discrepantes de Angiotensina -(1-7): 17,493 pg/mL (700% maior que no Grupo 1.3.1) e 1,7493 pg/mL (70% menor que no Grupo 1.3.1) na artéria e veia, respectivamente. Este paciente não apresentou valores discrepantes de Alamandina. Se compararmos ao Grupo 1.1.4, observamos pequena diferença principalmente no valor médio arterial, porém o peptídeo mantém o mesmo comportamento, sendo mais formado que degradado no pulmão, oposto do que ocorreu nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1.

A **Angiotensina I** apresentou valores médios de 27,98 pg/mL na artéria e 17,02 pg/ml na veia. Esses valores foram 142% maiores na artéria e 292% maiores na veia quando comparados àqueles encontrados no Grupo 1.3.1. Quando comparada ao paciente do Grupo 1.1.1, os valores arteriais foram 386% maiores e o valores venosos foram 156% maiores. Um paciente do Grupo 1.3.4 apresentou valores extremamente baixos de Angiotensina I, tanto na artéria quanto na veia (2,7489 pg/mL e 1,416 pg/mL, respectivamente). Neste grupo, um paciente, hipertenso e diabético, apresentou valor arterial de Angiotensina I discrepante dos demais: 74,6366 pg/mL (1622% maior que no Grupo 1.3.1).

Os valores médios de **Angiotensina II** encontrados foram 3,802 pg/mL na artéria e 3,79 pg/mL na veia. Esses valores foram 4% menores do que na artéria e 84% maiores do que na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Se compararmos estes valores aos encontrados no Grupo 1.1.1, na artéria (3,6652 pg/mL) ele foi 3% maior e na veia (3,1658 pg/mL) 9% maior. Em usuários de Beta Bloqueador sem doença coronária há um discreto predomínio da degradação pulmonar em relação a formação deste peptídeo. Esse mesmo comportamento foi observado no paciente do Grupo 1.1.1. Por outro lado, usuários de Beta Bloqueador com algum grau de doença coronária apresentaram um equilíbrio entre formação e degradação. Em contra partida, o Grupo 1.3.1 mostrou discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar de Angiotensina II.

6.22. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?

Tabela 22: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	7	0,7143	28,63	-74	137
Angiotensina-(1-7)	7	129,9	132,1	-80	900

Valor positivo: formação Valor negativo: degradação

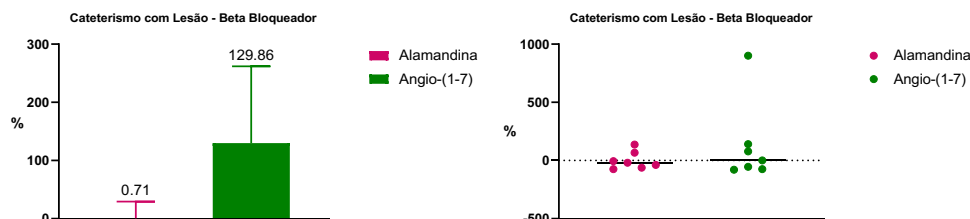


Figura 24: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de Beta Bloqueador e com resultado de cateterismo com lesão (n=7). Valores em porcentagem.

Apesar de apresentar discreto predomínio de formação em território pulmonar no grupo, a **Alamandina** apresentou predomínio de degradação da mesma em cinco dos sete pacientes do grupo. O único paciente que apresentou predomínio da formação de Alamandina em território pulmonar foi aquele do grupo 1.1.1. O oposto ocorreu no grupo 1.1.4 e no grupo 1.3.1.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de formação em três pacientes, predomínio de degradação em três e em um deles teve seu valor venoso não detectado, predominação no grupo a formação do peptídeo. O mesmo foi observado nos grupos 1.1.4. No grupo 1.3.1 e no paciente do grupo 1.1.1 houve predomínio da degradação em território pulmonar.

Entre os usuários de beta bloqueador, nossos dados sugerem que o resultado do cateterismo parece influenciar mais a Alamandina do que a Angiotensina-(1-7).

6.23. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?

Tabela 23: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	7	35,71	11,93	10	102

Entre os usuários de Beta Bloqueador com algum grau de doença coronária, a taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II foi menor que aquela observada em usuários de Beta Bloqueador com cateterismo normal e também menor que aquela observada nos grupos 1.3.1 e 1.1.1.

Nossos dados sugerem que com a doença coronária mais avançada o Beta Bloqueador é mais efetivo em diminuir a conversão de Angio I em Angio II.

Observamos também que nesses pacientes, embora a atividade da ECA2 seja um pouco menor que no grupo 1.1.4, esta ainda é elevada, sugerindo também aumento da formação de Angio-(1-7) utilizando a Angio II como substrato.

6.24. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de Beta Bloqueador e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.4)?

Tabela 24: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	7	1,624	0,9109	0,38	7,0

Em pacientes usuários de Beta Bloqueador com algum grau de doença coronária, nossos resultados sugerem aumento da atividade da ECA2 quase tão proeminente quanto aquele encontrado no grupo 1.1.4 (cateterismo normal e Beta Bloqueador).

6.25. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes usuários de *B*-Bloc com Cateterismo Normal e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia?

Tabela 25: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de *B*-Bloc Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia?

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _N	3	1,061	4,121	-3,332	9,296
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	7	-0,8818	2,582	-10,54	8,797
Angiotensina-(1-7) DAV _N	3	1,758	0,5291	0,9412	2,749
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	7	2,309	2,689	-4,831	15,74
Angiotensina I DAV _N	3	3,568	2,553	-0,5415	8,247
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	7	10,96	6,407	-4,998	44,98
Angiotensina II DAV _N	3	-0,09483	1,058	-2,076	1,541
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	7	0,006957	0,5634	-2,499	2,457

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal usuários de *B*-Bloc

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão usuários de *B*-Bloc

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1°. Tempo) usuários de *B*-Bloc

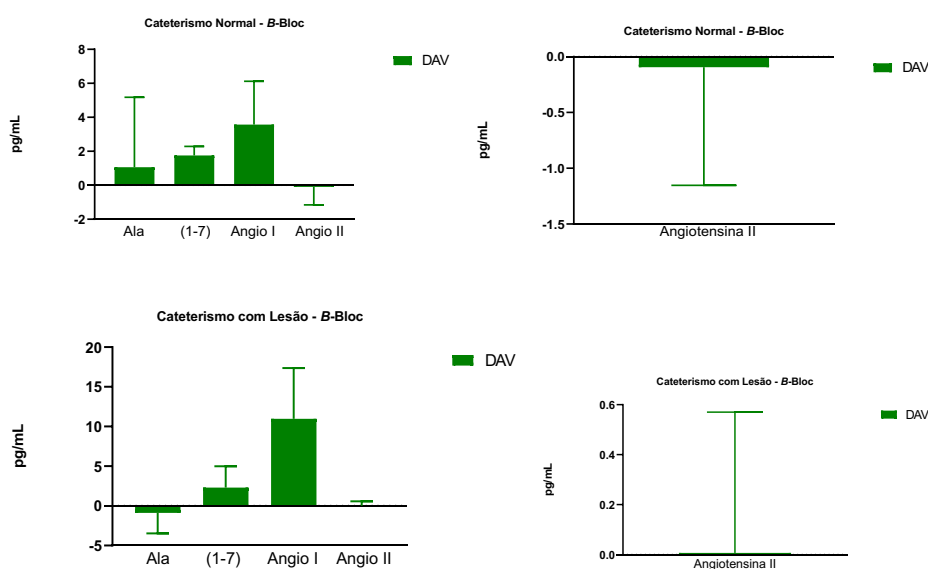


Figura 25: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de *B*-Bloc com Cateterismo normal e com Cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa

A **Alamandina** apresentou DAV de 1,061 pg/mL no Grupo 1.1.4 e -0,8818 pg/mL no Grupo 1.3.4. Esse comportamento sugere que em usuários de *B*-Bloc, quando não há doença coronária ocorre um predomínio da formação pulmonar deste peptídeo, o inverso ocorrendo quando ocorre algum grau de doença. O mesmo comportamento é observado nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV de 1,758 pg/mL no Grupo 1.1.4 e DAV de 2,309 pg/mL no Grupo 1.3.4. Esses valores sugerem predominância da formação do peptídeo sobre a degradação pulmonar do mesmo. Fenômeno oposto ocorreu no paciente do Grupo 1.1.1 (DAV

-2,1668 pg/mL) e nos pacientes do Grupo 1.3.1 (DAV -3,516 pg/mL). Observamos ainda que no que se refere ao uso de Beta Bloqueador, o grau de doença coronária não interfere no comportamento da Angiotensina-(1-7).

Embora observemos valores absolutos diferentes, tanto o Grupo 1.1.4 (DAV 3,568 pg/mL) quanto o Grupo 1.3.4 (DAV 10,96 pg/mL) apresenta predomínio de formação sobre degradação pulmonar de **Angiotensina I**. Esses dados sugerem que em usuários de Beta Bloqueador, independente do grau de doença coronária há o predomínio da formação deste peptídeo. O mesmo é observado no Grupo 1.3.1 (DAV 7,219 pg/mL). Por outro lado, o paciente do Grupo 1.1.1 (DAV -0,8923 pg/mL) apresentou discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação deste peptídeo.

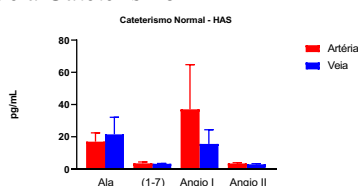
Em usuários de Beta Bloqueador sem doença coronária (DAV -0,09483 pg/mL), há uma discreta degradação pulmonar de **Angiotensina II**, diferente do que ocorre no paciente do Grupo 1.1.1 (DAV 0,4994 pg/mL), que apresenta uma tendência oposta. Nos usuários de Beta Bloqueador com algum grau de comprometimento coronário (DAV 0,006957 pg/mL), há um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar. Em contra partida, pacientes do Grupo 1.3.1 (DAV 1,866 pg/mL) apresentam mais formação que degradação deste peptídeo.

6.26. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.5 - n=5)

Tabela 26: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	5	16,95	5,498	3,832	34,24
Alamandina Cat V	5	21,48	10,60	6,614	63,47
Angiotensina-(1-7) Cat A	5	3,498	0,8686	1,332	5,748
Angiotensina-(1-7) Cat V	5	3,260	0,1733	2,724	3,665
Angiotensina I Cat A	5	37,00	27,76	3,249	147,7
Angiotensina I Cat V	5	15,58	8,777	3,790	50,40
Angiotensina II Cat A	5	3,427	0,4783	2,332	4,888
Angiotensina II Cat V	5	2,923	0,4095	2,166	4,408

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo



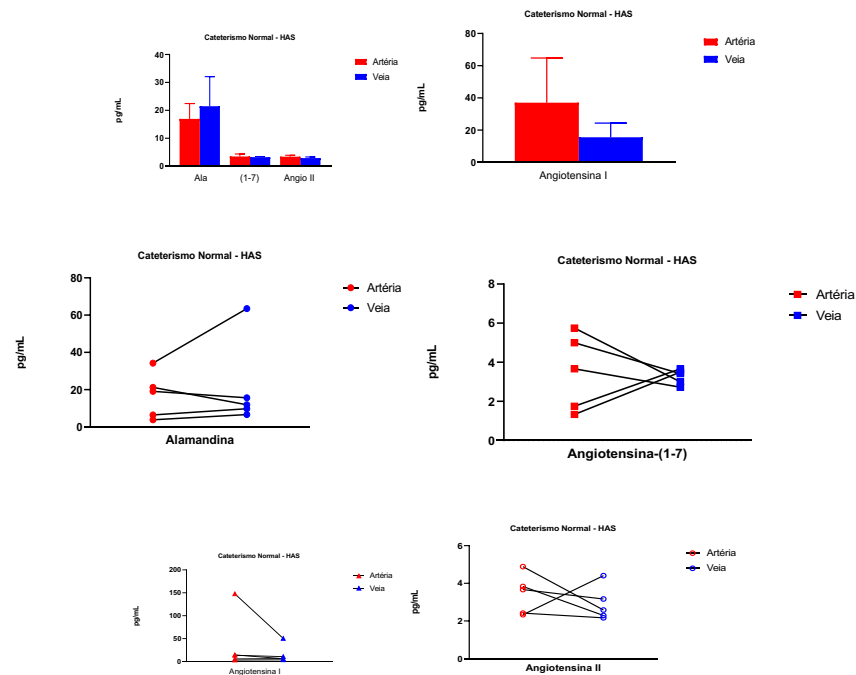


Figura 26: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.

O valor de **Alamandina** encontrado na artéria foi 16,95 pg/mL e na veia foi 21,48 pg/mL. O valor na artéria foi aproximadamente 37% maior que aquele encontrado no Grupo 1.3.1 e 11% maior do que na veia do referido Grupo. Um paciente do Grupo 1.1.5 teve valores arteriais e venosos de Alamandina discrepante dos demais: 34,2363 pg/mL e 63,4746 pg/mL, ou seja, 177% e 232% maior que no Grupo 1.3.1, respectivamente. Quando comparado ao valor encontrado no paciente do Grupo 1.1.1, o valor médio da artéria do Grupo 1.1.5 foi 15% menor e 28% maior. Observamos que nos Grupos 1.1.5 e 1.3.1 há maior degradação de Alamandina do que formação. Oposto do que ocorre no Grupo 1.1.1. Em hipertensos, mesmo sem doença coronária ao Cateterismo, o comportamento da Alamandina é o mesmo dos pacientes com doença coronária detectada ao método.

O valor médio de **Angiotensina-(1-7)** encontrado na artéria foi de 3,498 pg/mL e na veia, 3,260 pg/mL. Quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, a Angiotensina-(1-7) apresentou valores arteriais 162% maiores e valores venosos são 7% menores. Se comparados aos valores do Grupo 1.3.1, encontramos na artéria um valor 60% maior e na veia um valor 43% menor. Pacientes hipertensos com resultado de Cateterismo normal apresentam maior formação do que degradação pulmonar de Angiotensina-(1-7), oposto do que ocorre nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1.

Os valores médios da **Angiotensina I** na artéria dos pacientes foi 37 pg/mL e na veia 15,58 pg/mL. Ou seja, 220% maior na artéria e 260% maior que na veia dos pacientes do Grupo

1.3.1. O mesmo paciente que apresentou valores discrepantes de Alamandina também apresentou valores discrepantes de Angiotensina I: 147,702 pg/mL (300% maior) na artéria e 50,3965 pg/mL (223% maior) na veia. Se compararmos os valores do Grupo 1.1.5 com aqueles do paciente do Grupo 1.1.1, os valores na artéria foram 543% maiores (5,7477 pg/mL) e 134% maiores na veia (6,64 pg/mL).

Os valores médios de **Angiotensina II** encontrados foram 3,427 pg/mL na artéria e 2,923 pg/mL na veia. Esses valores foram 13% menor e 42% maior na artéria e veia, respectivamente, quando comparado aos valores encontrados no Grupo 1.3.1. Quando comparados ao paciente do Grupo 1.1.1, os valores arteriais foram 7% menores na artéria (3,6652 pg/mL) e veia (3,1658 pg/mL). Observamos que a formação de Angiotensina II é discretamente superior à degradação pulmonar entre os pacientes hipertensos sem doença coronária.

6.27. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo normal (Grupo 1.1.5)?

Tabela 27: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado Normal

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	5	-10,8	26,5	-65	78
Angiotensina-(1-7)	5	11,20	29,65	-62	900

Valor positivo: formação

Valor negativo: degradação

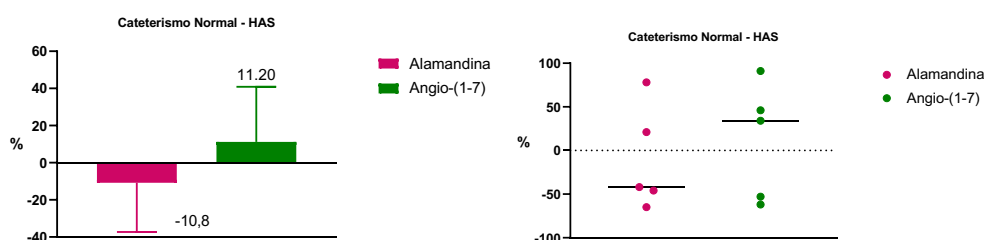


Figura 27: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes portadores de HAS e com resultado de cateterismo normal (n=5). Valores em porcentagem.

Nos pacientes portadores de HAS e com resultado de cateterismo normal, a maioria dos pacientes apresentou predomínio da degradação pulmonar da **Alamandina** e apenas dois apresentaram predomínio de formação deste peptídeo. No grupo 1.3.1 ocorreu predomínio da degradação do peptídeo e no paciente do grupo 1.1.1 ocorreu predomínio da formação.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou neste grupo predomínio da formação do peptídeo e apenas dois pacientes apresentaram predomínio da degradação do mesmo em território

pulmonar. No grupo 1.3.1 e no paciente do grupo 1.1.1 houve predomínio da degradação do peptídeo.

6.28. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.5)?

Tabela 28: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal

Peptídeos(%)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	5	41,6	10,91	9,0	61

Em portadores de HAS, independente do uso de medicação, com resultado de cateterismo normal, a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II é de 41,6%, próxima àquela do paciente sem medicação e com resultado de cateterismo normal (55%) e também do grupo 1.3.1 (60%).

6.29. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal (Grupo 1.1.5)?

Tabela 29: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado normal

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	5	1,234	0,4323	0,35	2,37

Em pacientes portadores de HAS com resultado de cateterismo normal, nossos resultados sugerem atividade proeminente da ECA2, quando comparada ao paciente com resultado de cateterismo normal e sem uso de medicação (0,36) e com o grupo 1.3.1 (0,52).

6.30. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.5 - n=8)

Tabela 30: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	8	12,71	2,579	2,249	3,99
Alamandina Cat V	8	16,05	3,848	3,699	33,15
Angiotensina-(1-7) Cat A	8	5,243	1,875	1,166	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	8	3,035	0,8741	ND	7,414
Angiotensina I Cat A	8	29,36	9,952	2,749	74,64
Angiotensina I Cat V	8	18,85	5,349	1,416	42,32
Angiotensina II Cat A	8	4,717	0,9956	2,249	10,75
Angiotensina II Cat V	8	3,858	0,5507	2,166	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado

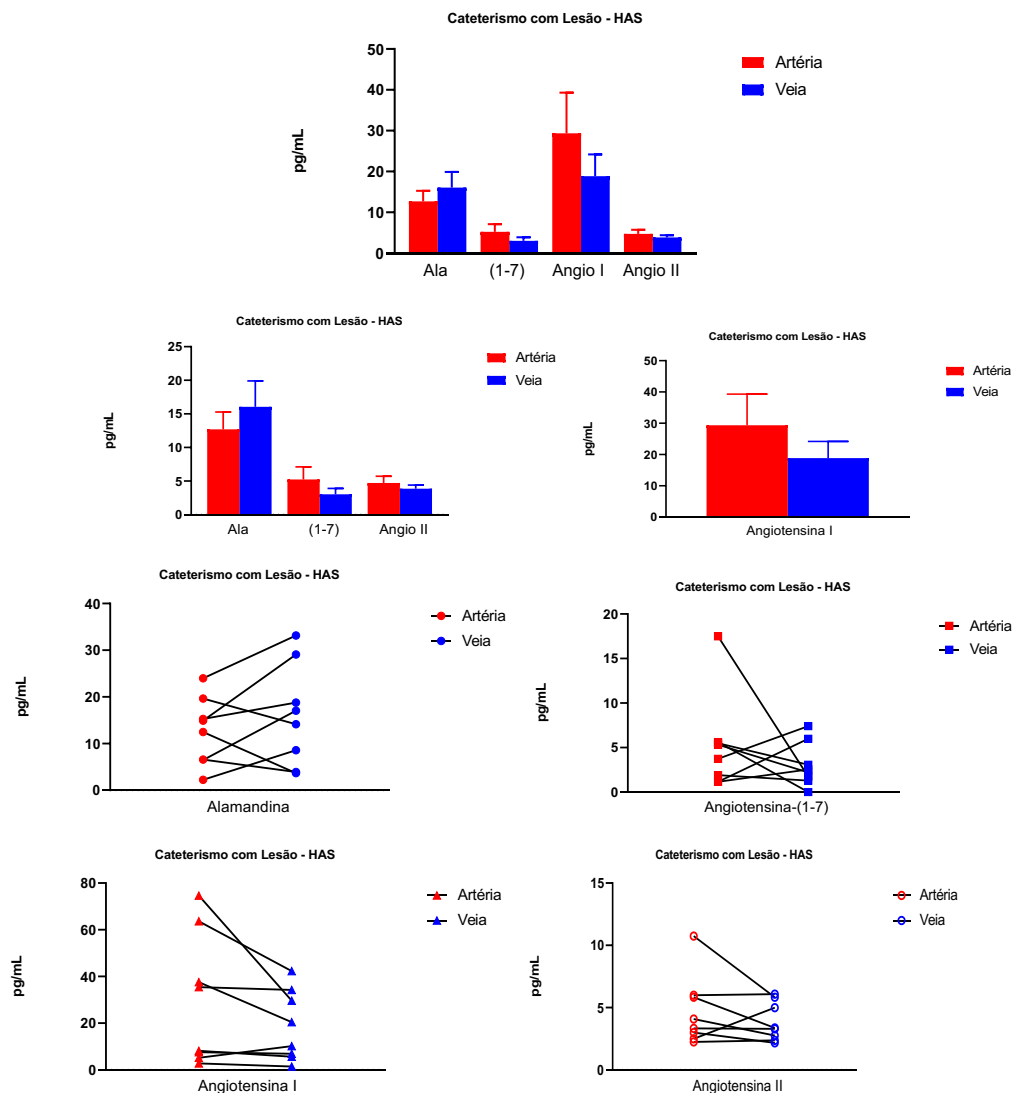


Figura 28: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.

Os pacientes deste Grupo tiveram 12,71 pg/mL de **Alamandina** na artéria e 16,05 pg/mL na veia. O valor tanto na artéria quanto na veia foi aproximadamente 25% menor que no grupo 1.1.5, sugerindo mais uma vez que o resultado do cateterismo influencia o valor do peptídeo. Estes valores foram iguais aos valores arteriais encontrados em pacientes do grupo 1.3.1 e 16% menores do que os valores venosos encontrados no referido grupo. Quando comparamos ao valor encontrado no paciente do grupo 1.1.1, os valores médios do grupo 1.3.5 foram 46% menores na artéria e 3% maiores na veia. Pacientes hipertensos, independente do resultado do cateterismo, degradam mais do que formam Alamandina no pulmão.

Os valores de **Angiotensina-(1-7)** encontrados na artéria foram 5,243 pg/mL e na veia 3,035 pg/mL, 141% maior do que na artéria e 43% menor na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Se comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria é 233% maior e o valor na veia é 13% menor. Um dos pacientes, que era hipertenso teve valores discrepantes de Angiotensina-(1-7): 17,493 pg/mL e 1,7493 pg/ml na artéria e veia, respectivamente. Este paciente não apresentou valores discrepantes de Alamandina. Nossos dados sugerem que independente do grau de doença coronária o hipertenso tende mais a formar do que degradar Angiotensina-(1-7) no pulmão. Porém, devemos ressaltar que quanto maior o grau de doença, mais pronunciada é a formação deste peptídeo. O oposto ocorre nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1.

Os valores médios de **Angiotensina I** encontrados foram 29,36 pg/mL na artéria e 18,85 pg/mL na veia. Esses valores foram 154% maiores que na artéria e 335% maiores que na veia de pacientes do Grupo 1.3.1 (11,55 pg/mL e 4,332 pg/mL, respectivamente). E 410% maior na artéria (5,7477 pg/mL) e 183% maior na veia (6,64 pg/mL) quando comparado aos valores do paciente do Grupo 1.1.1.

A **Angiotensina II** apresentou valores médios de 4,717 pg/mL na artéria e 3,858 pg/mL na veia, valores estes 20% maior e 87% maior que na artéria e veia do Grupo 1.3.1. Se compararmos aos valores do paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria (3,6652 pg/mL) foi 28% maior e na veia (3,1658 pg/mL) 13% maior. Um paciente do Grupo 1.3.5 teve um valor na artéria discrepante, quando comparado aos outros Grupos: 10,7457 pg/mL (422% maior que no Grupo 1.3.1). Este Grupo, da mesma forma que o 1.1.5 e o 1.1.1, mostra um predomínio discreto da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo. No Grupo 1.3.1, este fenômeno é visto de forma mais clara.

6.31. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?

Tabela 31: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) dos Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) /Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	8	1,25	25,9	-74	137
Angiotensina-(1-7)	8	122,8	114,1	-80	900

Valor positivo: formação Valor negativo: degradação

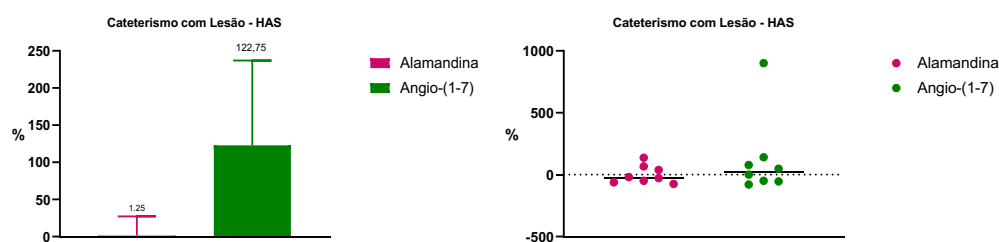


Figura 29: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) dos pacientes portadores de HAS e com resultado de cateterismo com lesão (n=8). Valores em porcentagem.

Houve um discreto predomínio da formação da **Alamandina** em território pulmonar nestes pacientes, porém, quatro dos oito pacientes apresentaram predomínio da degradação pulmonar do peptídeo. No paciente do grupo 1.1.1 observamos predomínio da formação do peptídeo e no grupo 1.3.1, observamos predomínio da degradação. No grupo 1.3.6, pacientes sem hipertensão e com cateterismo com lesão, observamos predomínio da degradação do peptídeo.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou, de uma forma geral, predomínio da formação do peptídeo no grupo 1.3.5. Esse comportamento é observado em quatro dos oito pacientes. Em três pacientes houve predomínio da degradação do peptídeo e em um deles o valor venoso não foi detectado. Nos grupos 1.3.1, 1.3.6 e no paciente do grupo 1.1.1 houve predomínio da degradação do peptídeo. Por outro lado, no grupo 1.1.5, houve predomínio da formação deste peptídeo.

Observamos que nos portadores de HAS o grau de lesão cardíaca apresentado pelo paciente novamente influencia mais o comportamento da Alamandina que da Angiotensina-(1-7).

6.32. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?

Tabela 32: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia) / Angiotensina II(artéria)	8	38,63	10,74	10	102

Em portadores de HAS com algum grau de doença coronária, a conversão de Angio I em Angio II é, em média, 38,63%, próxima àquela dos pacientes com HAS porém com resultado de cateterismo normal (41,6%). Esse valor é próximo àquele encontrado nos pacientes do grupo 1.3.5, quando excluimos um paciente que teve taxa de conversão de Angio I em Angio II de 600%.

Nossos resultados sugerem que em portadores de HAS o grau de doença coronária bem influencia pouco a taxa de conversão da Angio I em Angio II.

6.33. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes portadores de HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.5)?

Tabela 33: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7) / Angiotensina II	8	1,505	0,8005	0,17	7,0

Nos pacientes portadores de HAS com algum grau de doença coronária, a atividade da ECA2 foi um pouco superior àquela dos pacientes com HAS porém com resultado de cateterismo normal (1,234). Esses valores foram superiores àqueles dos grupos 1.3.1, 1.3.6 e do paciente do grupo 1.1.1.

Nossos resultados sugerem que a presença de HAS, independente do grau de doença coronária aumenta a atividade da ECA2.

6.34. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes portadores de HAS com Cateterismo Normal e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia?

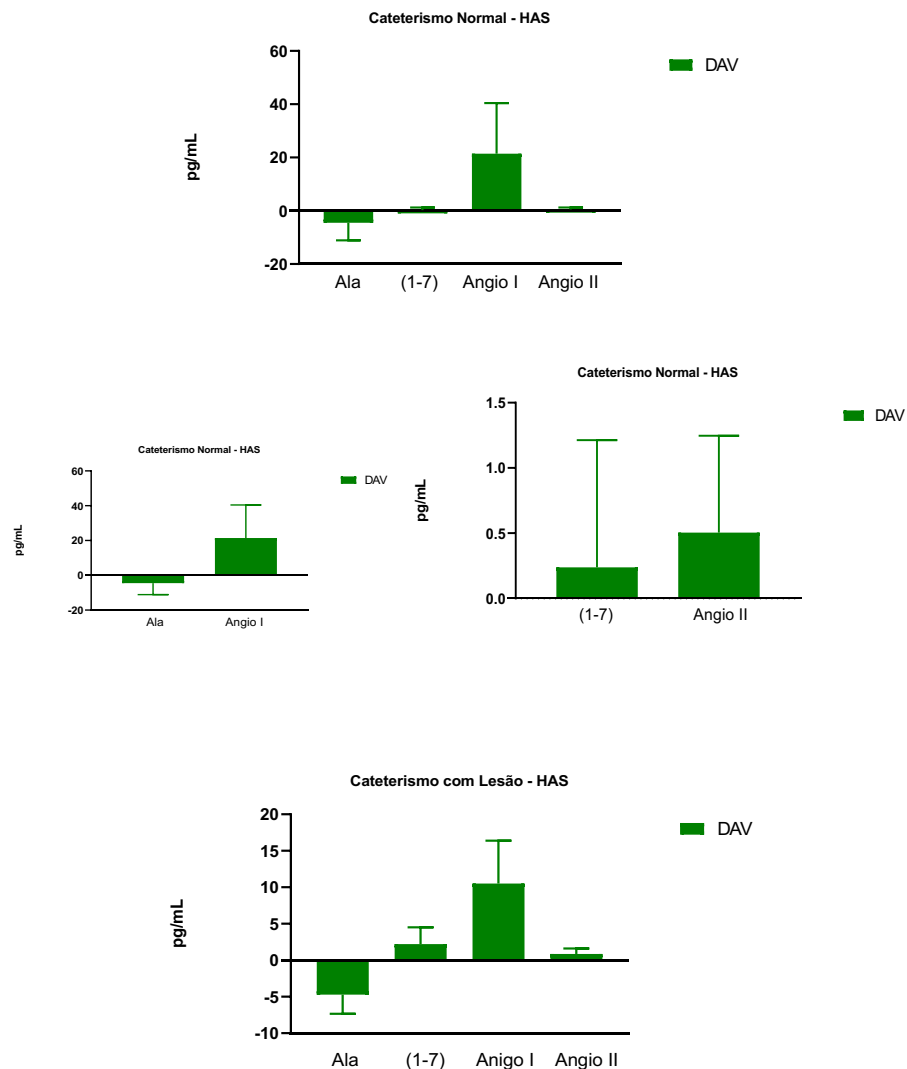
Tabela 34: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _N	5	-4,528	6,593	-29,24	9,296
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	8	-4,718	2,620	-14,16	8,797
Angiotensina-(1-7) DAV _N	5	0,2380	0,9754	-2,167	2,749
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	8	2,207	2,296	-4,831	15,74
Angiotensina I DAV _N	5	21,42	19,04	-0,8923	97,31
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	8	10,52	5,859	-4,998	44,98
Angiotensina II DAV _N	5	0,5040	0,7429	-2,076	2,305
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	8	0,8509	0,7673	-2,499	4,915

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal e HAS

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão e HAS

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1°. Tempo) e HAS



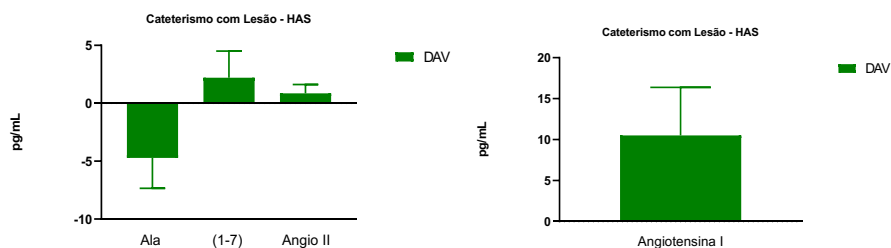


Figura 30: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente portador de HAS e com resultado de cateterismo normal e com lesão. DAV: diferença artério-venosa

No Grupo 1.1.5 a **Alamandina** apresentou DAV de -4,528 pg/ml, valor bem semelhante àquele que apresentou no Grupo 1.3.5 (DAV -4,718 pg/mL), sugerindo o mesmo comportamento deste peptídeo em ambos os grupos, ou seja, degradação pulmonar maior que formação, independente do grau de doença coronária. Este foi o mesmo comportamento observado no grupo 1.3.1 (sem medicação e com doença coronária), que foi oposto àquele apresentado pelo paciente do grupo 1.1.1 (sem medicação e sem doença coronária).

No grupo 1.1.5 a DAV da **Angiotensina-(1-7)** foi de 0,2380 pg/mL e no grupo 1.3.5 foi de 2,207 pg/mL. Nossos dados sugerem que em hipertensos, quanto maior o grau de doença coronária maior a formação pulmonar de Angiotensina-(1-7). Predomínio da degradação pulmonar deste peptídeo ocorre no paciente do grupo 1.1.1 e no grupo 1.3.1.

Neste grupo, a **Angiotensina I** apresentou predomínio da formação sobre a degradação pulmonar (DAV 10,52 pg/mL), da mesma forma que correu no grupo 1.1.5 (DAV 21,42 pg/mL). Observamos que em pacientes hipertensos, o grau de doença coronária não parece afetar o comportamento deste peptídeo, no entanto, a formação parece ser mais exacerbada nos pacientes com menor grau de doença coronária. Nos pacientes com doença coronária e sem uso de medicação, também ocorre predomínio da formação sobre a degradação pulmonar. No único paciente do grupo 1.1.1, ou seja, sem medicação e sem doença coronária, parece haver um discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação deste peptídeo.

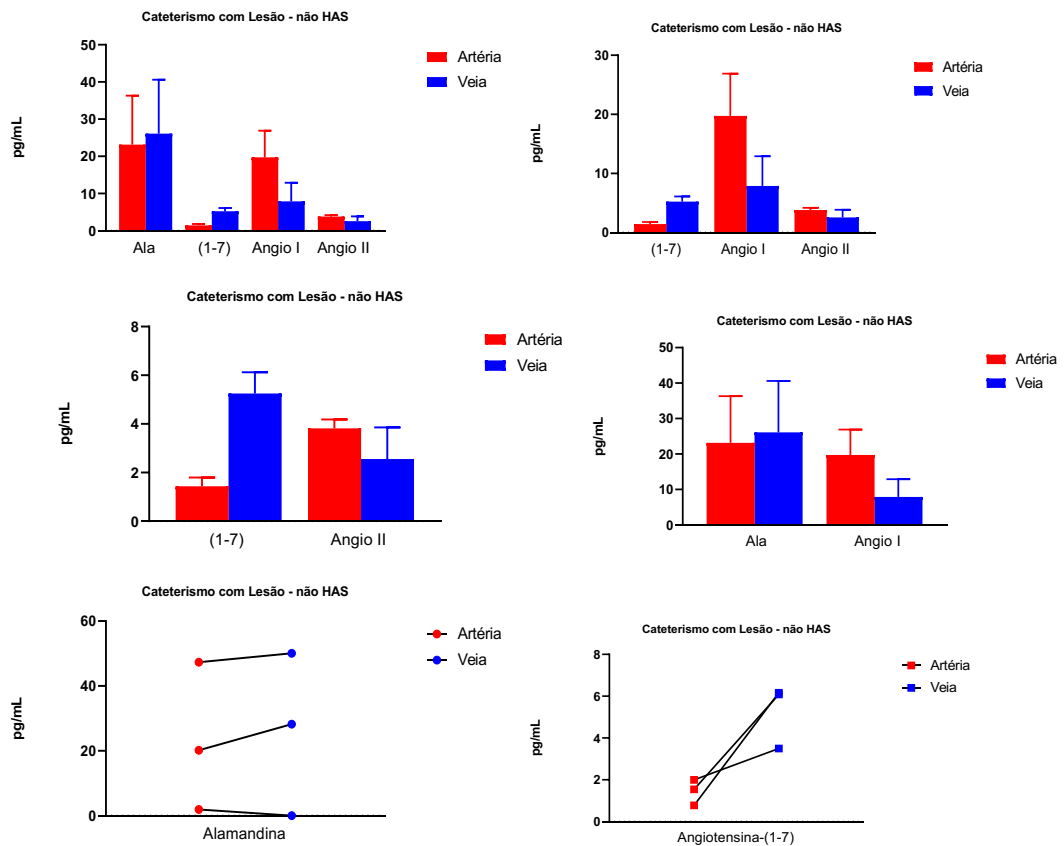
A **Angiotensina II**, no Grupo 1.1.5 apresentou DAV de 0,5040 pg/mL e no Grupo 1.3.5 DAV de 0,8509 pg/mL. Em ambos os Grupos e também no paciente do Grupo 1.1.1 (DAV 0,4994 pg/mL), observamos discreta predominância da formação sobre a degradação pulmonar de Angiotensina II. No Grupo 1.3.1 (DAV 1,866 pg/mL), o fenômeno pode ser observado mais claramente.

6.35. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com resultado com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.6 - n=3)

Tabela 35: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com resultado com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	3	23,13	13,19	1,916	47,31
Alamandina Cat V	3	26,10	14,49	ND	50,06
Angiotensina-(1-7) Cat A	3	1,439	0,3564	0,7774	1,999
Angiotensina-(1-7) Cat V	3	5,247	0,8745	3,499	6,161
Angiotensina I Cat A	3	19,74	7,141	7,414	32,15
Angiotensina I Cat V	3	7,886	5,023	0,7497	17,58
Angiotensina II Cat A	3	3,818	0,365	3,249	4,498
Angiotensina II Cat V	3	2,555	1,3	ND	4,248

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado



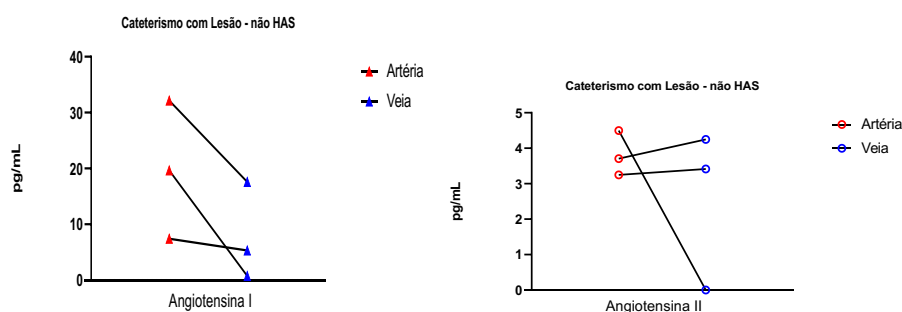


Figura 31: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.

Os valores médios de **Alamandina** encontrados foram 23,13 pg/mL e 26,10 mL para artéria e veia respectivamente, ou seja, 87% e 36% maior na artéria e veia, respectivamente, quando comparado ao Grupo 1.3.1. O valor arterial foi 81% maior do que o encontrado no Grupo 1.3.5 e o valor venoso foi aproximadamente 60% maior que no referido Grupo. Se compararmos com o valor encontrado no paciente do Grupo 1.1.1, o valor médio encontrado no Grupo 1.3.6 foi 16% maior na artéria e 60% maior na veia. Um paciente apresentou o valor de Alamandina na veia não detectado (valor na artéria: 1,9159 pg/mL). Pacientes sem hipertensão porém com algum grau de doença coronária apresentam o mesmo comportamento que aqueles sem medicação e algum grau de doença (Grupo 1.3.1), ou seja, a degradação pulmonar supera a formação. O comportamento foi o oposto do paciente do Grupo 1.1.1.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou valores médios de 1,439 pg/mL na artéria e 5,247 pg/mL na veia. Ou seja, 34% menor na artéria e 8% menor que na veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Quando comparado ao valor encontrado no paciente do Grupo 1.1.1, o valor arterial foi 8% maior e o valor venoso foi 50% maior. O paciente normotenso, mesmo com algum grau de doença coronária tem uma degradação pulmonar superior à formação de Angiotensina-(1-7). A mesma situação ocorreu no Grupo 1.1.1 e no Grupo 1.3.1.

Os valores médios de **Angiotensina I** foram de 19,74 pg/mL na artéria e 7,886 pg/mL na veia. Esses valores foram, respectivamente, 70% e 82% maiores do que na artéria e veia dos pacientes do Grupo 1.3.1. Novamente o paciente que teve valores discrepantes de Alamandina também teve de Angiotensina I (32,1518 pg/mL na artéria e 17,5763 pg/mL na veia, ou seja, 178% maior na artéria e 305% maior que na veia comparado aos pacientes do Grupo 1.3.1). Quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1, o valor na artéria foi 243% maior (5,7477 pg/mL) e o valor na veia foi 18% maior (6,64 pg/mL).

Encontramos os seguintes valores de **Angiotensina II**: 3,818 pg/mL na artéria e 2,555 pg/mL na veia. Esses valores são 3% menores na artéria e 24% maiores na veia, quando comparados aos pacientes do Grupo 1.3.1. Se compararmos com os valores do Grupo 1.1.1, o

valor na artéria (3,6652 pg/mL) foi 4% maior e na veia (3,1658 pg/mL) foi 20% menor. O mesmo paciente que apresentou valor não detectado na veia para a Alamandina, apresentou valor não detectado na veia para Angiotensina II (valor na artéria 4,4982 pg/mL - 14% maior que no Grupo 1.3.1 e 22% maior que no Grupo 1.1.1).

6.36. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?

Tabela 36: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	3	-7,667	10,81	-29	6,0
Angiotensina-(1-7)	3	-68,33	13,13	-87	-43

Valor positivo: formação
Valor negativo: degradação

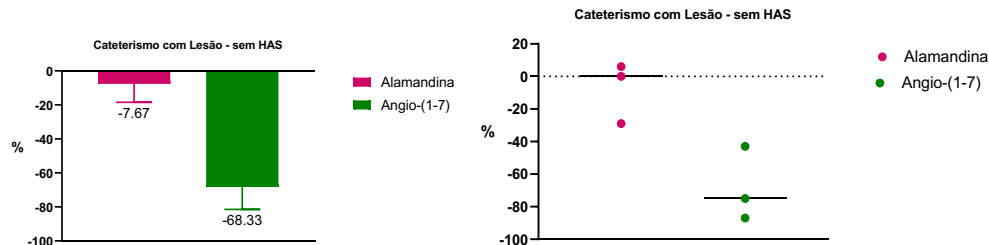


Figura 32: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem.

A **Alamandina**, embora tenha apresentado predomínio de degradação pulmonar no grupo, apresentou um paciente com predomínio discreto de formação do peptídeo e um paciente com valor venoso não detectado.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de degradação pulmonar em todos os pacientes do grupo.

Nos pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, a **Alamandina** se comportou de forma oposta entre hipertensos e não hipertensos, sugerindo que na presença de doença coronária, a presença de HAS pode ser um fator importante no seu comportamento. Em contrapartida, os pacientes com cateterismo normal, mesmo hipertensos, apresentaram o mesmo comportamento da Alamandina que os pacientes não hipertensos portadores de cateterismo com lesão.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou formação nos pacientes portadores de HAS, independente do grau de doença cardíaca e predomínio da degradação nos não hipertensos,

sugerindo maior influencia da hipertensão do que do grau de doença coronária em seu comportamento.

6.37. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?

Tabela 37: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	3	224,3	188,3	13	600

Entre os pacientes sem HAS portadores de cateterismo com lesão, um deles, também presente no grupo 1.3.1, teve uma taxa de conversão de Angio I em Angio II de 600%, aumentando a média do grupo (valor dos outros pacientes: 60% e 13%). Se não consideramos o pacientes com taxa de 600%, observamos que a taxa média de conversão será de aproximadamente 36,5%, próximo ao valor encontrado entre os pacientes com HAS e com algum grau de doença coronária, sugerindo que o grau de lesão é mais importante que a presença ou não de HAS neste fenômeno.

6.38. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem HAS e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.6)?

Tabela 38: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	3	0,36	0,065	0,23	0,44

Nos pacientes com algum grau de doença coronária e sem HAS, a atividade da ECA2 foi reduzida, semelhante àquela encontrada nos pacientes sem medicações e com resultado de cateterismo normal (0,36) e àquela encontrada no grupo 1.3.1 (0,52). Esse resultados sugerem que a presença de HAS favorece o aumento da atividade da ECA2, principalmente em pacientes com algum grau de lesão coronária.

6.39. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem HAS com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia?

Tabela 39: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	3	-2,971	2,888	-8,080	1,916
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	3	-3,808	1,18	-5,384	-1,499
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	3	11,86	5,044	2,083	18,91
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	3	1,252	1,628	-0,5762	4,498

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão sem HAS

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo) sem HAS

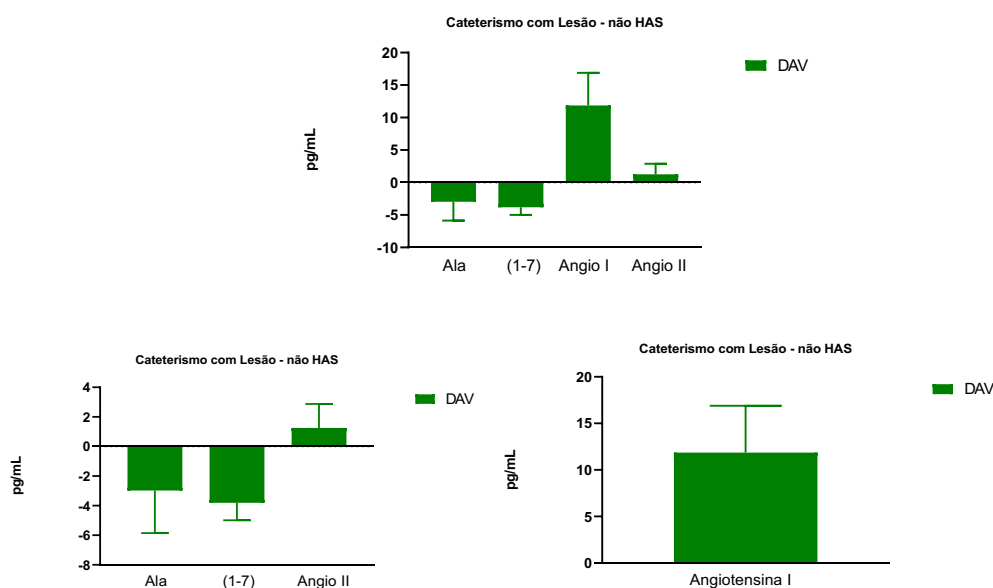


Figura 33: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem HAS e com resultado de cateterismo com lesão. DAV: diferença artério-venosa

O valor encontrado na DAV dos pacientes deste Grupo foi -2,971 pg/mL. Ou seja, o mesmo comportamento do Grupo 1.3.1, cujos pacientes também apresentam algum grau de doença coronária e oposto ao do paciente do Grupo 1.1.1. Os dados sugerem que pacientes com algum grau de doença coronária, mesmo não hipertensos, apresentam mais degradação pulmonar do que formação de **Alamandina**.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV -3,808 pg/mL neste Grupo, sugerindo que pacientes normotensos com algum grau de doença coronária apresentam degradação pulmonar maior que formação deste peptídeo. O mesmo foi observado nos Grupos 1.1.1 e 1.3.1. Porém, quando o paciente é hipertenso ou usuário de Beta Bloqueador, há predomínio da formação deste peptídeo, que parece ser mais proeminente de acordo com a gravidade da doença coronária.

Neste Grupo a **Angiotensina I** apresentou DAV de 11,86 pg/mL, mostrando um predomínio da formação sobre a degradação pulmonar. Este comportamento foi observado em todos os Grupos cujo paciente apresentava algum grau de doença coronária e também nos Grupos dos pacientes que não tinham doença coronária, exceto no paciente do Grupo 1.1.1, que teve uma discreta tendência a degradação pulmonar deste peptídeo.

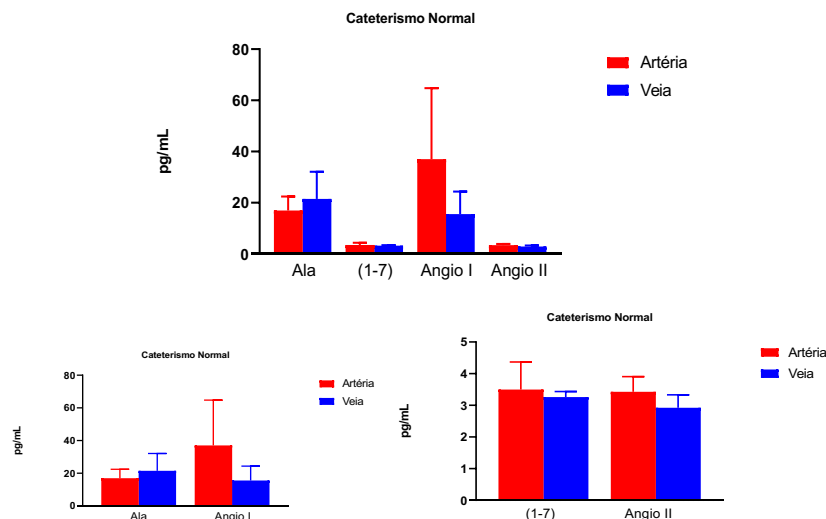
A **Angiotensina II** apresentou DAV de 1,252 pg/mL, sugerindo que em normotensos com algum grau de lesão coronária também há maior formação que degradação do peptídeo, como já havia sido observado no Grupo 1.3.1. O paciente do Grupo 1.1.1 mostra o mesmo fenômeno, porém de forma mais discreta.

6.40. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes com Cateterismo Normal? (Grupo 1.1 - n=5)

Tabela 40: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	5	16,95	5,498	3,832	34,24
Alamandina Cat V	5	21,48	10,60	6,614	63,47
Angiotensina-(1-7) Cat A	5	3,498	0,8686	1,332	5,748
Angiotensina-(1-7) Cat V	5	3,260	0,1733	2,724	3,665
Angiotensina I Cat A	5	37	27,76	3,249	147,7
Angiotensina I Cat V	5	15,58	8,777	3,79	50,40
Angiotensina II Cat A	5	3,427	0,4783	2,332	4,888
Angiotensina II Cat V	5	2,923	0,4095	2,166	4,408

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo



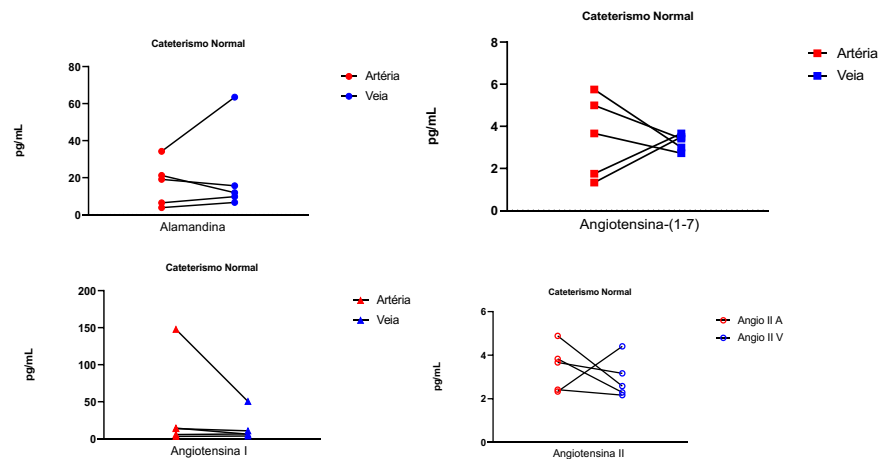


Figura 34: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.

Todos os pacientes com Cateterismo normal são hipertensos. Embora haja diferenças no valor absoluto deste peptídeo, em todos os subgrupos, exceto 1.1.1 e 1.1.4, houve maior degradação pulmonar do que formação de **Alamandina**.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou neste Grupo um discreto aumento da formação quando comparado a degradação pulmonar.

A **Angiotensina I** apresentou valores médios arteriais de 37 pg/mL e valores médios venosos de 15,58 pg/mL no Grupo dos pacientes sem doença coronária, sugerindo predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo.

A **Angiotensina II** apresentou valores médios arteriais de 3,427 pg/mL e valores médios venosos de 2,923 pg/mL no Grupo dos pacientes sem doença coronária, sugerindo discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo.

6.41. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes com Cateterismo normal (Grupo 1.1)?

Tabela 41: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes portadores de Cateterismo com resultado Normal

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	5	-10,8	26,5	-65	78
Angiotensina-(1-7)	5	11,20	29,65	-62	91
Valor positivo: formação				Valor negativo: degradação	

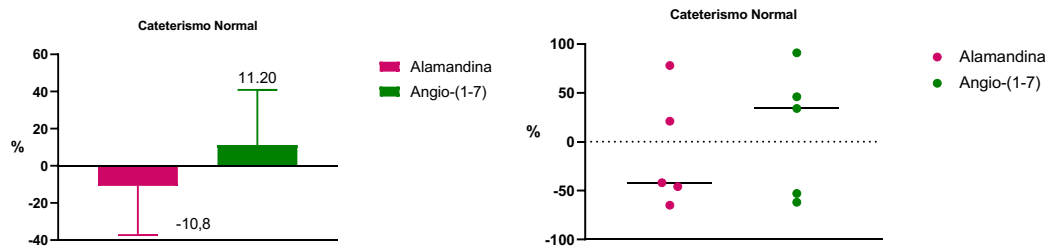


Figura 35: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes com cateterismo normal (n=5). Valores em porcentagem.

Nos pacientes que apresentaram cateterismo com resultado normal, a **Alamandina** apresentou predomínio da degradação. Esse comportamento também foi observado em três dos cinco pacientes do grupo. Em dois pacientes, houve predomínio da formação do peptídeo.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de formação em território pulmonar no grupo e em três dos cinco pacientes. Porém em dois pacientes apresentou predomínio de degradação no território pulmonar.

6.42. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes com Cateterismo normal (Grupo 1.1)?

Tabela 42: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes com Cateterismo normal

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia) / Angiotensina II(artéria)	5	41,6	10,91	9,0	61

Em pacientes com resultado de cateterismo normal o valor médio da taxa de conversão de Angio I em Angio II foi menor do que aquele encontrado no paciente com cateterismo normal porém sem uso de medicação (55%). Este fenômeno pode ser explicado pela influência dos diversos medicamentos utilizados por estes pacientes (grupo 1.1).

6.43. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes com cateterismo normal (Grupo 1.1)?

Tabela 43: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes com Cateterismo normal

Peptídeos / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7) / Angiotensina II	3	1,234	0,4323	0,35	3,27

Em pacientes com resultado de cateterismo normal, nossos resultados sugerem uma proeminente atividade da ECA2.

6.44. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA com Cateterismo com lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3.7 - n=10)

Tabela 44: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado com Lesão + 1º. tempo da Angioplastia

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	10	15,14	4,262	1,916	47,31
Alamandina Cat V	10	19,25	5,04	ND	50,06
Angiotensina-(1-7) Cat A	10	4,509	1,56	0,7774	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	10	3,403	0,7596	ND	7,414
Angiotensina I Cat A	10	21,95	6,263	2,749	63,64
Angiotensina I Cat V	10	14,48	4,48	0,7497	42,32
Angiotensina II Cat A	10	4,619	0,7866	2,249	10,75
Angiotensina II Cat V	10	3,636	0,5663	ND	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND não detectado

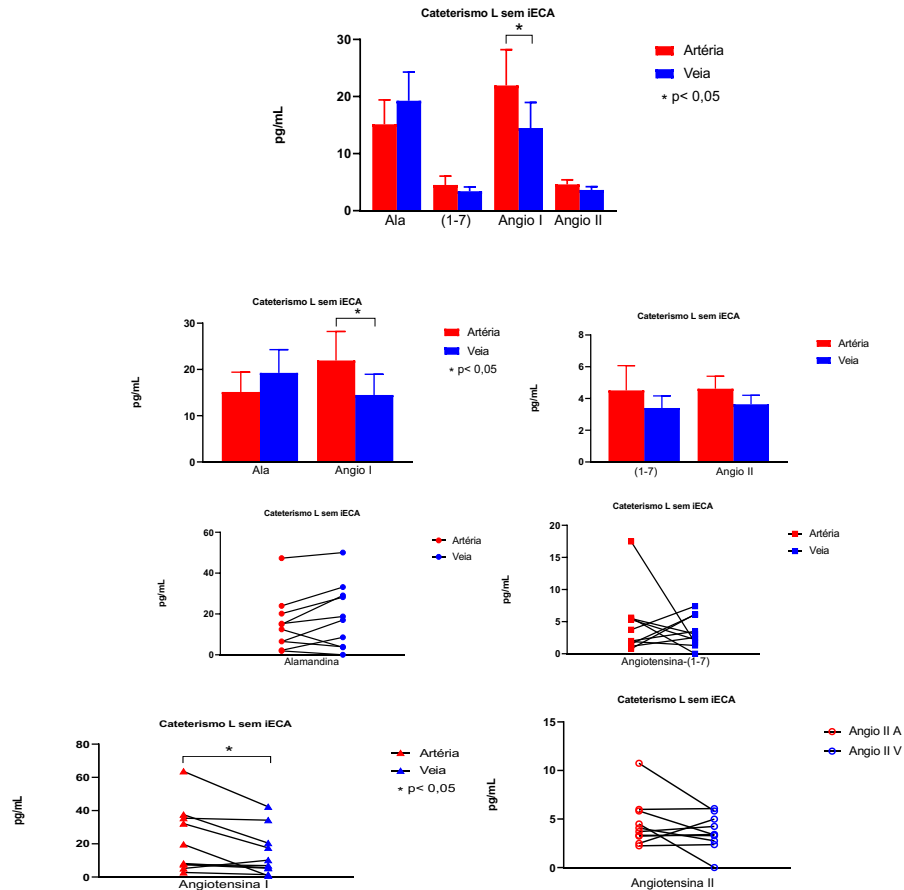


Figura 36: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA com resultado de cateterismo com lesão + 1º. tempo Angioplastia. A: artéria; V: veia. Angiotensina I: * p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia

O valor médio da **Alamandina** na artéria foi de 15,14 pg/ml, 22% maior que o encontrado na artéria no Grupo 1.3.1. Na veia foi de 19,25 pg/mL, bem próximo àquele encontrado na veia dos pacientes do mesmo Grupo. Um dos pacientes do Grupo 1.3.7 teve um valor discrepante da Alamandina, de 47,31 pg/mL na artéria e 50,06 pg/mL na veia, 283% e 162%, respectivamente maior que no Grupo 1.3.1. Este paciente foi submetido a Angioplastia. Temos o mesmo paciente no Grupo 1.1.1 e 1.1.7. Se compararmos os valores da Alamandina deste paciente com o valor médio do Grupo 1.3.7, encontraremos que o valor na artéria é 30% menor do que aquele encontrado no Grupo 1.1.1 ou 1.1.7 e o valor na veia é 19% menor. Pacientes do Grupo 1.3.7 apresentam maior degradação pulmonar do que formação desse peptídeo, o inverso ocorrendo com o paciente do Grupo 1.1.1 ou 1.1.7.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou um valor de 4,509 pg/mL na artéria e 3,403 pg/mL na veia. Esses valores são, respectivamente, 107% maior e 40% menor que na artéria e veia em pacientes do Grupo 1.3.1. Temos o mesmo paciente no Grupo 1.1.1 e 1.1.7. Se compararmos ao valor encontrado no paciente do Grupo 1.1.1 (ou 1.1.7), o valor na artéria foi 238% e o valor na veia foi 3% menor. No Grupo 1.3.7, um paciente usuário de *B*-Bloc, apresentou o valor de Angiotensina-(1-7) bem discrepante dos demais (17,493 pg/mL na artéria e 1,7493 pg/mL na veia; 704% maior e 70% menor, respectivamente, que no Grupo 1.3.1). Novamente há um predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo, diferente do que foi observado nos Grupos 1.1.1 (ou 1.1.7) e 1.3.1.

Os valores médios de **Angiotensina I** encontrados foram 21,95 pg/mL na artéria e 14,48 pg/mL na veia, sendo que a DAV foi significativa ($p < 0,05$). Esses valores foram 83% e 234% maiores do que na artéria (11,55 pg/mL) e veia (4,332 pg/mL) dos pacientes do Grupo 1.3.1. Se compararmos com o valor do paciente do Grupo 1.1.1 (mesmo paciente do Grupo 1.1.7), o valor na artéria foi 281% maior (5,7477 pg/mL) e na veia 118% maior (6,64 pg/mL). Nossos dados sugerem que no paciente com algum grau de doença coronária a formação da Angiotensina I tende a ser maior que a degradação pulmonar.

Pacientes deste Grupo apresentaram 4,619 pg/mL de **Angiotensina II** na artéria e 3,636 pg/mL na veia. Esses valores foram, em média, 17% e 76% maiores na artéria e veia, comparados àqueles encontrados no Grupo 1.3.1. Quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1 (mesmo paciente do Grupo 1.1.7), o valor na artéria (3,6652 pg/mL) foi 26% maior e na veia (3,1658 pg/mL) foi 14% maior. No Grupo 1.3.7 estão o paciente que apresentou valor não detectado para Alamandina e Angiotensina II na veia. Um paciente teve o maior valor arterial de Angiotensina II: 10,7457pg/mL - 172% maior que no Grupo 1.3.1, (valor venoso: 5,831

pg/mL - 183% maior que o valor encontrado no Grupo 1.3.1). Este mesmo paciente, o valor na artéria foi 193% maior e o valor na veia foi 84% maior que na veia, quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1.

6.45. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?

Tabela 45: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	10	-6,3	20,17	-74	137
Angiotensina-(1-7)	10	85,7	93,42	-87	900

Valor positivo: formação

Valor negativo: degradação

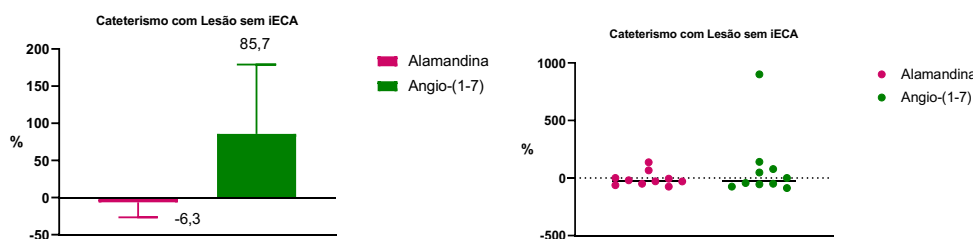


Figura 37: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem iECA e com resultado de cateterismo com lesão (n=10). Valores em porcentagem.

De uma forma geral, a **Alamandina** apresentou predomínio de degradação em território pulmonar neste grupo. Sete pacientes apresentaram predomínio de degradação, dois pacientes apresentaram predomínio de formação em território pulmonar e um paciente teve este peptídeo na detectado na veia.

O único paciente com cateterismo normal sem uso de iECA (mesmo paciente no grupo 1.1.1 e 1.1.7) apresentou predomínio de formação de Alamandina em território pulmonar. O grupo 1.3.1 apresentou predomínio de degradação deste peptídeo em território pulmonar.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de formação em território pulmonar neste grupo, embora cinco pacientes apresentaram predomínio de degradação, quatro deles apresentaram predomínio de síntese e em um deles este peptídeo não foi detectado na veia.

O paciente dos grupos 1.1.1 e 1.1.7, bem como o grupo 1.3.1, apresentaram predomínio de degradação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar.

6.46. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?

Tabela 46: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	10	97,20	56,53	12	600

Em pacientes não usuários de iECA e com cateterismo apresentando algum grau de doença coronária, a taxa média de conversão de Angio I em Angio II foi próxima a 100%. O único paciente com resultado normal que não usava iECA também não usava nenhum outro medicamento (grupo 1.1.1) e teve sua taxa de conversão no valor de 55%. Pacientes do grupo 1.3.1, com exceção de um deles que teve taxa de conversão de 600%, tiveram um valor médio de 60%, ou seja, próxima àquela do paciente do grupo 1.1.1. Nossos resultados sugerem que o valor fisiológico da conversão é próximo a 50% e sugerem também que a forma mais efetiva de diminuir essa conversão é o uso do iECA em pacientes com cateterismo normal e uso de Beta Bloqueador em pacientes com cateterismo com lesão, ou seja, doença coronária mais avançada.

6.47. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem iECA e Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.7)?

Tabela 47: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1°. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	10	1,274	0,6502	0,17	7,0

Em pacientes submetidos ao cateterismo com lesão e que não usavam iECA, a atividade da ECA2 foi proeminente, sendo discretamente maior que nos pacientes cujo cateterismo apresentava algum grau de lesão, quando incluímos os usuários de iECA.

O valor encontrado no paciente com cateterismo normal e sem uso de iECA (grupos 1.1.1 e 1.1.7) foi de 0,36 e no grupo 1.3.1 de 0,52.

6.48. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia? (Grupo 1.3 - n=11)

Tabela 48: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo Angioplastia

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	11	15,55	3,877	1,916	47,31
Alamandina Cat V	11	18,79	4,582	ND	50,06
Angiotensina-(1-7) Cat A	11	4,205	1,443	0,7774	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	11	3,638	0,7264	ND	7,414
Angiotensina I Cat A	11	26,74	7,419	2,749	74,64
Angiotensina I Cat V	11	15,86	4,281	0,7497	42,32
Angiotensina II Cat A	11	4,472	0,7266	2,249	10,75
Angiotensina II Cat V	11	3,503	0,5294	ND	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado

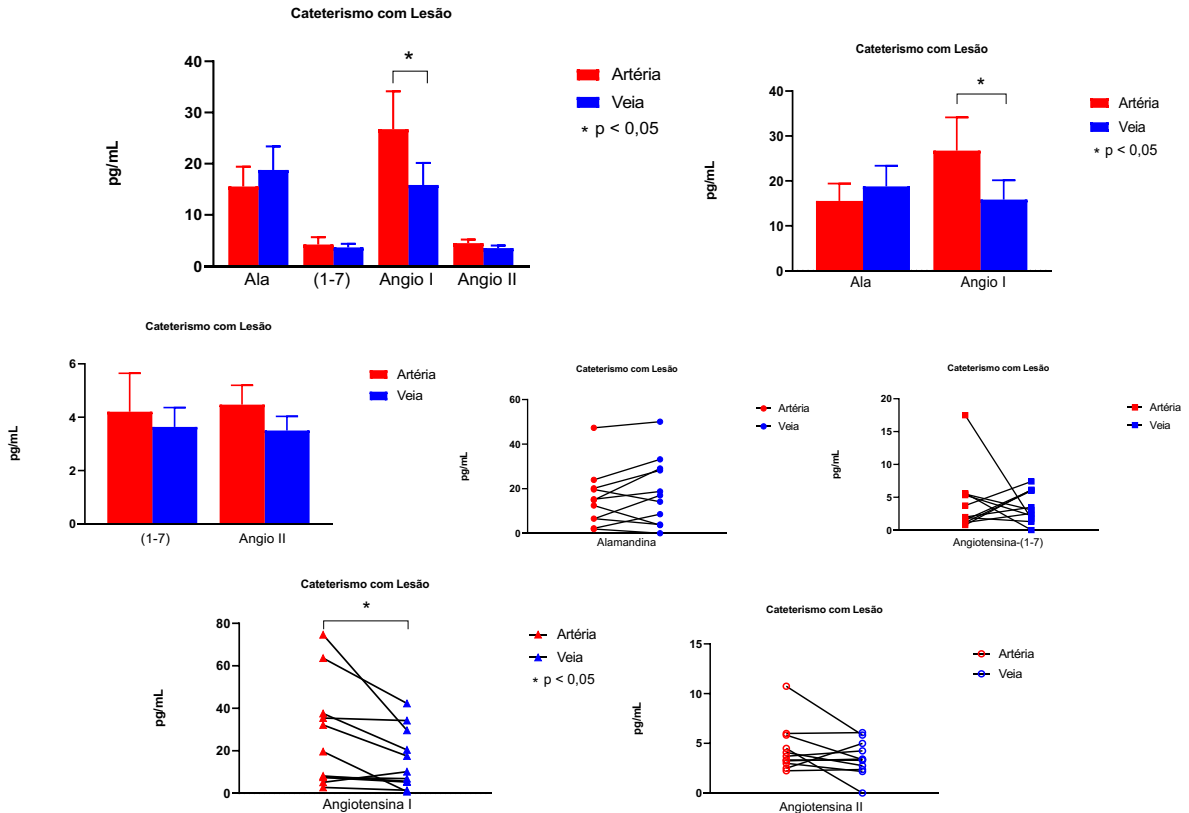


Figura 38: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia. Angiotensina I: * p<0,05 - Teste T Pareado: Artéria x Veia

Analisando os pacientes que foram submetidos ao Cateterismo e tiveram resultado alterado, sem levar em conta comorbidades e uso ou não de medicamentos, observamos que a **Alamandina** mantém maior degradação do que formação, como já foi observado em diversos subgrupos, exceto no Grupo 1.3.2 (usuários de iECA), cujo comportamento foi oposto, apresentando maior formação do que degradação pulmonar.

A **Angiotensina-(1-7)**, em pacientes com resultado de Cateterismo alterado, ou seja, apresentando algum grau de doença coronária, apresentou maior formação que degradação pulmonar. Esse fenômeno também foi observado nos Grupos 1.1, 1.1.2, 1.1.4, 1.1.5, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.5, 1.3.7. Deve-se ressaltar que o fenômeno é mais pronunciado quando o paciente apresenta algum grau de doença coronária. Em contrapartida, os Grupos 1.1.1 (ou 1.1.7), 1.3.1 e 1.3.6 tiveram mais degradação pulmonar do que formação deste peptídeo.

A **Angiotensina I** apresentou valor médio arterial de 26,74 pg/mL e venoso de 15,86 pg/mL nos pacientes que apresentaram algum grau de doença coronária, independente de comorbidades, uso ou não de medicação. Este valor foi significativo ($p>0,05$), sugerindo que a formação do peptídeo é bem superior a degradação pulmonar.

A **Angiotensina II** apresentou valor médio na artéria de 4,472 pg/mL e na veia de 3,503 pg/mL nos pacientes que apresentaram algum grau de doença coronária, independente de comorbidades, uso ou não de medicação. Estes valores sugerem que a formação do peptídeo é superior a degradação pulmonar nos mesmos.

6.49. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?

Tabela 49: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	11	-2,273	18,68	-74	137
Angiotensina-(1-7)	11	70,64	85,83	-87	900
Valor positivo: formação		Valor negativo: degradação			

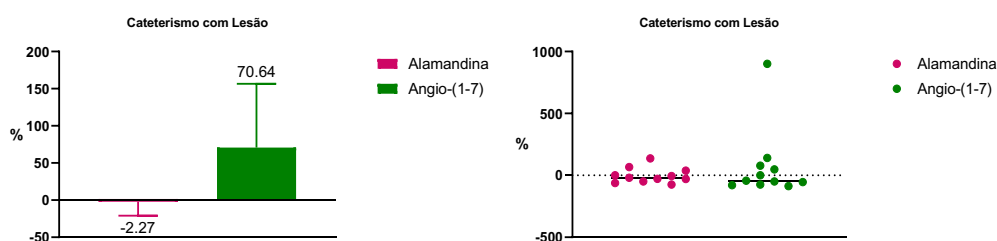


Figura 39: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes com resultado de cateterismo com lesão (n=11). Valores em porcentagem.

Ocorre predomínio da degradação de **Alamandina** em território pulmonar no grupo dos pacientes cujo cateterismo apresentaram algum grau de lesão. Porém, em três pacientes houve predomínio da formação do peptídeo e em um deles o valor na veia não foi detectado.

Nossos dados sugerem que o comportamento da Alamandina é o mesmo, independente do grau de lesão coronária do paciente, porém, nos pacientes com cateterismo normal, o grau de degradação deste peptídeo é maior.

A **Angiotensina-(1-7)** apresenta predomínio de formação em território pulmonar. Em cinco pacientes há predomínio da degradação pulmonar e em um deles o valor na veia não foi detectado.

Semelhante ao que ocorreu com a Alamandina, o grau de lesão coronária não parece afetar o comportamento da Angiotensina-(1-7), porém, ocorre maior formação em pacientes com doença coronária mais avançada.

6.50. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?

Tabela 50: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia) / Angiotensina II(artéria)	11	89,27	51,74	10	600

Nos pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, a taxa média de conversão de Angio I em Angio II foi maior que aquela encontrada em pacientes com resultado de cateterismo normal (41,6%), sugerindo que o avanço da doença coronária aumenta a taxa de conversão da Angio I em Angio II.

6.51. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3)?

Tabela 51: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7) / Angiotensina II	11	1,193	0,5937	0,17	7,0

Em pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, a atividade da ECA2 foi bem pronunciada, semelhante àquela encontrada nos pacientes com cateterismo normal (1,234), sugerindo que o grau de lesão coronária não interfere na atividade da ECA2.

6.52. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1.4 - n=11)

Tabela 52: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo Cardíaco

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	11	15,50	3,872	1,916	47,31
Alamandina Cat V	11	18,93	4,57	ND	50,06
Angiotensina-(1-7) Cat A	11	4,22	1,44	0,7774	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	11	3,411	0,6871	ND	7,414
Angiotensina I Cat A	11	20,48	5,854	2,749	63,64
Angiotensina I Cat V	11	13,77	4,115	0,7497	42,32
Angiotensina II Cat A	11	4,532	0,7168	2,249	10,75
Angiotensina II Cat V	11	3,593	0,5140	ND	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo ND: não detectado

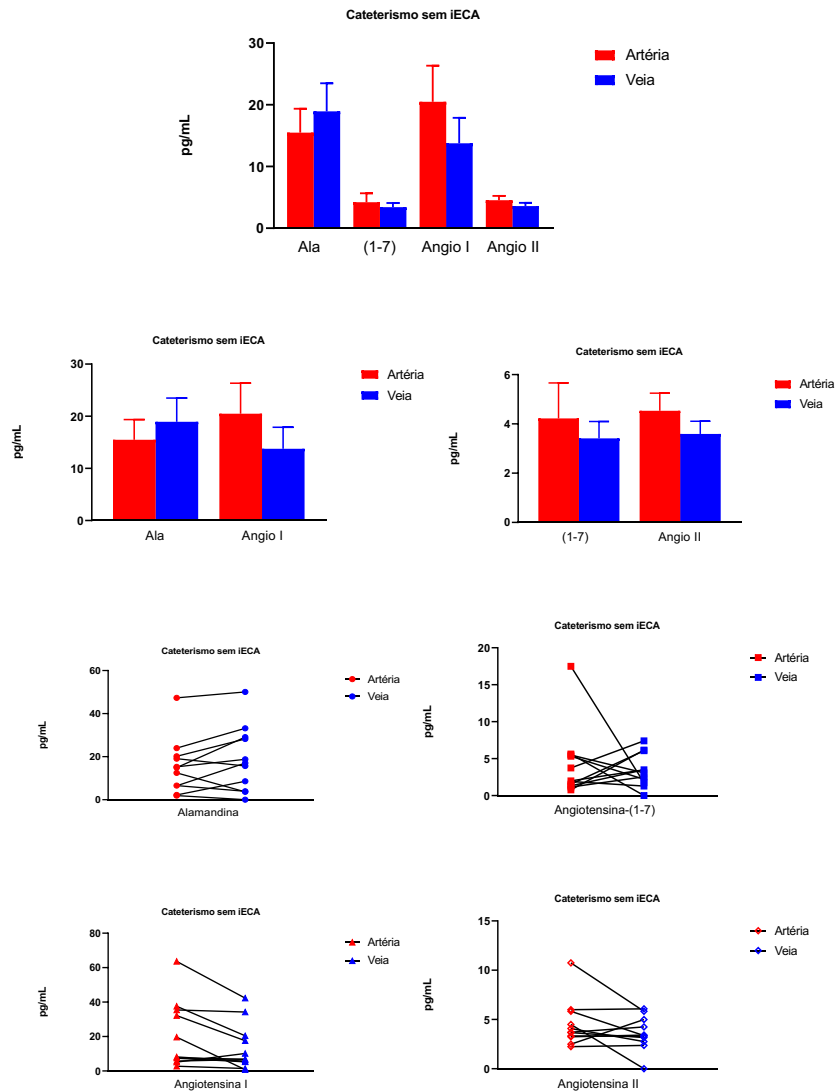


Figura 40: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA que realizou o Cateterismo. A: artéria; V: veia.

Há predomínio da degradação pulmonar da **Alamandina** nos pacientes submetidos ao cateterismo, de uma forma geral e naqueles cujo resultado apresentou algum grau de lesão. Porém, no único paciente não usuário de iECA com resultado de cateterismo normal houve predomínio da formação do peptídeo em território pulmonar.

Nos pacientes não usuários de iECA submetidos ao cateterismo, independente do resultado do mesmo, há predomínio da formação de **Angiotensina-(1-7)** em território pulmonar. Porém, no paciente sem iECA com resultado de cateterismo normal foi observado predomínio de degradação do peptídeo em território pulmonar.

6.54. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo (Grupo 1.4)?

Tabela 54: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo

Peptídeos(%)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	11	93,27	51,28	12	600

Nestes pacientes, o valor médio da conversão de Angio I em Angio II foi quase 95%, diferente do valor que observamos nos pacientes submetidos ao cateterismo quando incluímos os usuários de iECA (74,38%), confirmando a importância da ECA e a efetividade da terapia com o seu inibidor.

6.55. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo (Grupo 1.4)?

Tabela 55: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	11	1,191	0,5939	0,17	7,0

Neste grupo, a razão Angio-(1-7)/Angio II sugeriu uma atividade proeminente da ECA2, diferente do que foi observado no único paciente sem iECA cujo resultado do cateterismo foi normal (0,36). No grupo 1.3.7, pacientes sem iECA com cateterismo com lesão, a atividade da ECA2 foi um discreto aumento maior (1,234).

6.56. Qual o valor absoluto e o comportamento das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão em usuários de ARA (Grupo 1.3.3 - n=4) e ao Cateterismo com Lesão sem medicação? (Grupo 1.3.1 - n=3)

Alamandina

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 12,33 pg/mL e veia: 19,10 pg/mL), apresenta valores arteriais (12,00 pg/mL) 3% menores e valores venosos (19,89 pg/mL) 4% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também parece diminuir os valores arteriais e aumentar os venosos no caso da Alamandina. Porém, em ambos os Grupos (1.3.1 e 1.3.3) há predomínio da degradação pulmonar da mesma.

Em ambos os grupos ocorre predomínio da degradação de Alamandina em território pulmonar, porém o fenômeno é mais proeminente entre os usuários de ARA.

Angiotensina-(1-7)

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 2,175 pg/mL e veia: 5,691 pg/mL), apresenta valores arteriais (4,592 pg/mL) 111% maiores e valores venosos (1,645 pg/mL) 71% menores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também parece aumentar os valores arteriais e diminuir os venosos no caso da Angiotensina-(1-7). Há ainda diferença significativa no valor da Angiotensina-(1-7) encontrada na veia de pacientes sem medicação e com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.1) e entre usuários de ARA que apresentam algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.3). Além disso, no Grupo 1.3.1 há predomínio da degradação pulmonar do peptídeo e no Grupo 1.3.3 há predomínio da formação do mesmo.

Interessante notar que os pacientes sem medicação submetidos ao cateterismo cujo resultado apresentou algum grau de lesão apresentam predomínio da degradação do peptídeo em território pulmonar, enquanto os usuários de ARA, também com cateterismo com algum grau de coronariopatia apresentam predomínio da formação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar.

Em nossos pacientes esta diferença de comportamento apresentou relevância estatística.

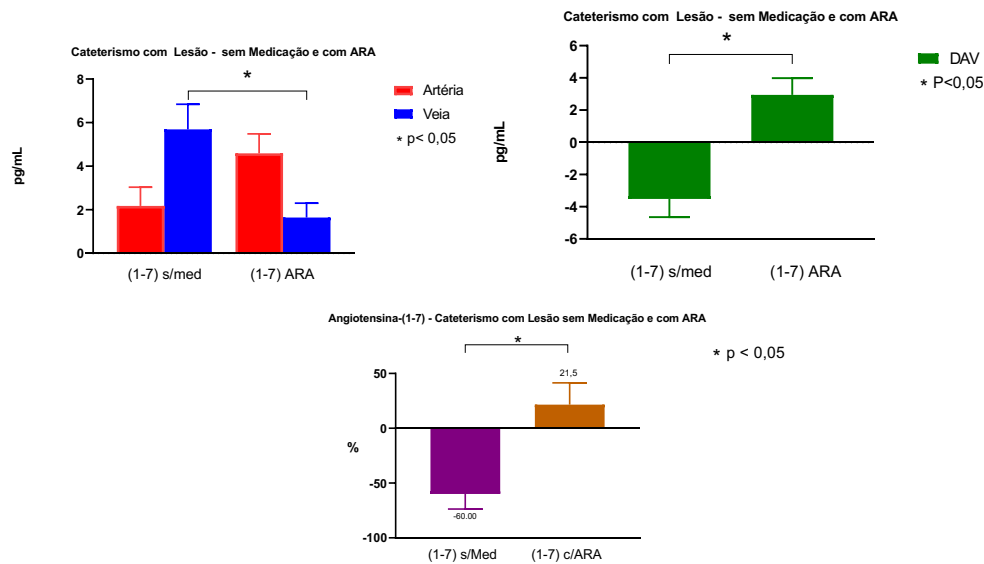


Figura 42: Concentração plasmática, valor arterial/valor venoso x 100 e DAV da Angiotensina-(1-7) em pacientes submetidos ao Cateterismo com Lesão sem medicação e usuários de ARA. A: artéria; V: veia; DAV: diferença artério-venosa. Angiotensina-(1-7): * $p < 0,05$ - Teste T Não Pareado: Veia L sem medicação X Veia L ARA. DAV sem medicação X DAV ARA Angiotensina-(1-7) Artéria/Veia x 100.

A relação Angio-(1-7)/Angio II no grupo 1.3.1 foi de 0,5267 e no grupo 1.3.3 foi de 0,81, sugerindo que o uso de ARA otimiza discretamente a atividade da ECA2.

Angiotensina I

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 11,55 pg/mL e veia: 4,332 pg/mL), apresenta valores arteriais (36,19 pg/mL) 213% maiores e valores venosos (25,66 pg/mL) 492% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também parece aumentar os valores arteriais e venosos no caso da Angiotensina I. Em ambos os Grupos há predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo.

O valor médio da taxa de conversão da Angio I em Angio II no grupo 1.3.3 é de 42,5%. No grupo 1.3.1, quando excluimos o paciente com taxa de conversão de 600%, temos um valor médio de 60% de conversão. Tais resultados sugerem que o uso de ARA, afeta a taxa de conversão da Angio I em Angio II talvez por um feedback negativo da Angio I.

Angiotensina II

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 3,943 pg/mL e veia: 2,055 pg/mL), apresenta valores arteriais (6,477 pg/mL) 64% maiores e valores venosos (4,644 pg/mL) 125% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA parece aumentar os valores arteriais e venosos no caso da Angiotensina II. Em ambos os Grupos há predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo.

6.57. Qual o valor absoluto das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)

Tabela 56: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	16	15,99	3,072	1,916	47,31
Alamandina Cat V	16	19,63	4,369	ND	63,47
Angiotensina-(1-7) Cat A	16	3,984	1,012	0,7774	17,49
Angiotensina-(1-7) Cat V	16	3,520	0,4964	ND	7,414
Angiotensina I Cat A	16	29,95	9,537	2,749	147,7
Angiotensina I Cat V	16	15,77	3,850	0,7497	50,40
Angiotensina II Cat A	16	4,145	0,5260	2,249	10,75
Angiotensina II Cat V	16	3,321	0,3837	ND	6,081

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo

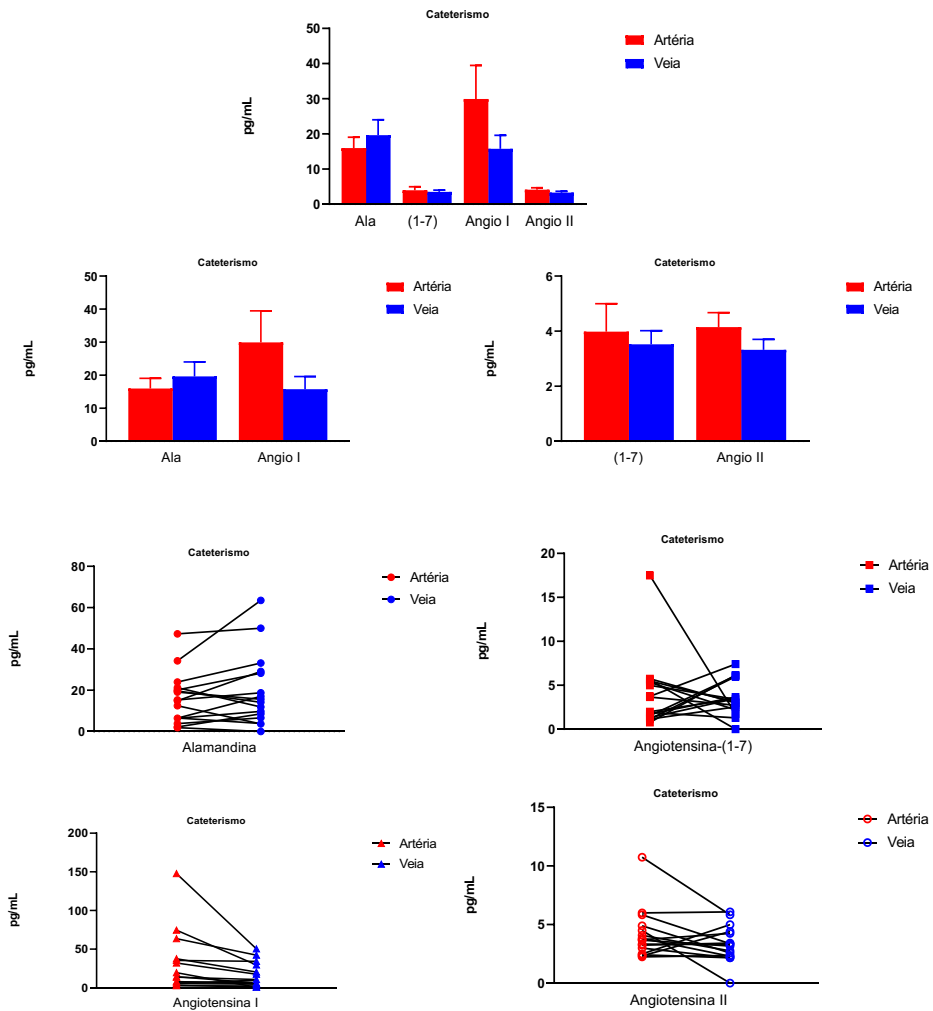


Figura 43: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que realizou o Cateterismo. A: artéria; V: veia.

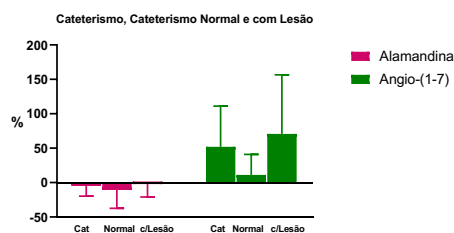


Figura 44: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes submetidos ao cateterismo (n=16). Valores em porcentagem.

A **Alamandina** apresenta predomínio de degradação no território pulmonar independente do resultado do cateterismo, porém este fenômeno é mais proeminente nos pacientes com resultado de cateterismo normal.

O oposto ocorre com a **Angiotensina-(1-7)**, que apresenta predomínio de formação em território pulmonar, mais proeminente em pacientes cujo cateterismo apresenta algum grau de doença coronária.

6.59. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)

Tabela 58: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes submetidos ao Cateterismo

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	16	74,38	35,63	9,0	600

Em todos os pacientes submetidos ao cateterismo, a taxa média de conversão da Angio I em Angio II foi 74,38%, valor um pouco menor do que aquele encontrado nos pacientes que não usavam iECA e foram submetidos ao cateterismo (93,27%). Esses achados confirmam a eficácia do uso do iECA.

6.60. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes submetidos ao Cateterismo? (Grupo 1 - n=12 + Grupo 2.1 - n=4)

Tabela 59: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes submetidos ao Cateterismo

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	16	1,206	0,4209	0,17	7,0

Em pacientes submetidos ao cateterismo, independente do resultado, a atividade da ECA2 foi proeminente, mantendo-se maior que 1 independente do resultado do cateterismo.

6.61. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem medicação submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (Grupo 1.3.1 - n=3) e ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo de Angioplastia e usuários de ARA (Grupo 1.3.3 - n=4)?

A **Alamandina** apresentou no Grupo 1.3.1 DAV de -6,775 pg/mL e no Grupo 1.3.3 DAV de -7,882 pg/mL. Embora em ambos os Grupos parece haver um predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo, observamos que em usuários de ARA este fenômeno é mais pronunciado (16% maior).

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou no Grupo 1.3.1 DAV de -3,516 pg/mL e no Grupo 1.3.3 DAV de 2,947 pg/mL. Observamos que este peptídeo apresenta um comportamento diferente, ocorrendo maior degradação pulmonar do mesmo nos pacientes que apresentam algum grau de doença coronária mas que não usam medicação, oposto do que ocorre em portadores de doença coronária e uso de ARA.

A **Angiotensina I** apresentou no Grupo 1.3.1 DAV de 7,219 pg/mL e no grupo 1.3.3 DAV de 10,54 pg/mL. Em ambos os grupos houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, porém em usuários de ARA ela foi mais proeminente (46% maior).

A **Angiotensina II** apresentou no grupo 1.3.1 DAV de 1,866 pg/mL e no grupo 1.3.3 DAV de 1,883 pg/mL. Em ambos os grupos há predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, com um discreto predomínio da mesma em usuários de ARA.

6.62. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes submetidos ao Cateterismo Normal, ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e ao Cateterismo?

Tabela 60: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes Submetidos ao Cateterismo Cardíaco Normal, Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e Cateterismo (Cateterismo Normal, Cateterismo com Lesão + 1º. tempo Angioplastia?)

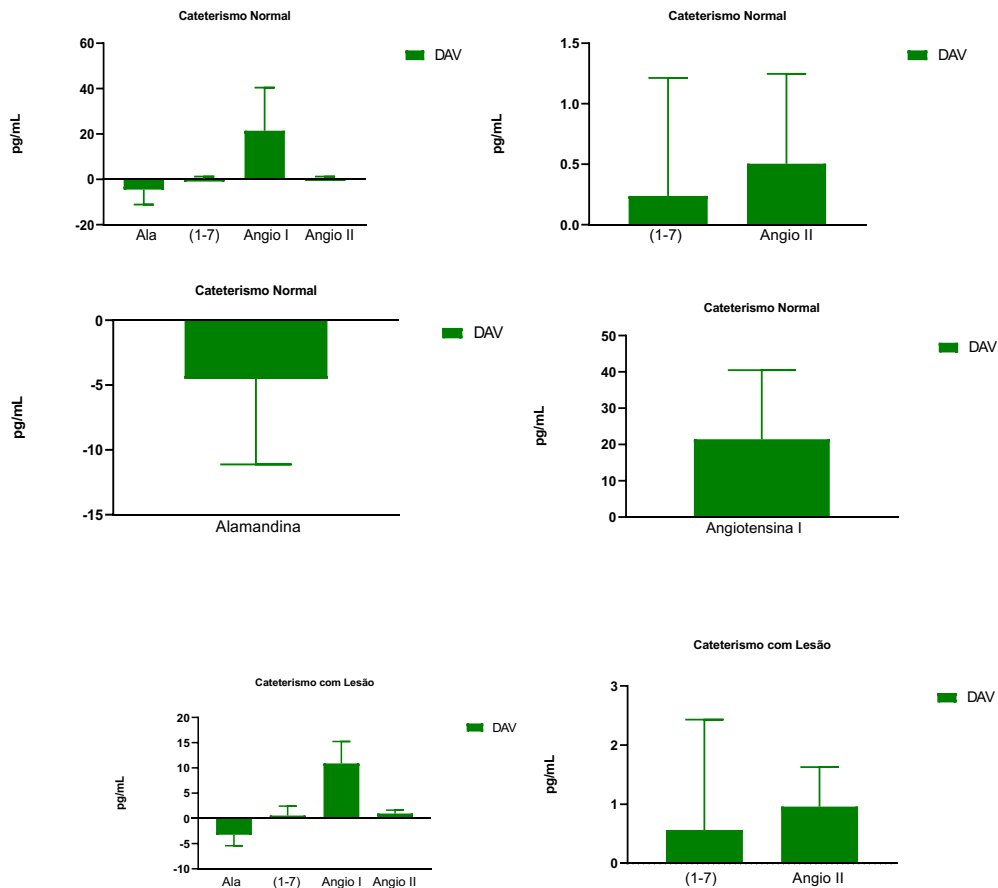
DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _N	5	-4,528	6,593	-29,24	9,296
Alamandina DAV _{CL} +DAV _I	11	-3,242	2,181	-14,16	8,797
Alamandina DAV _C	16	-3,644	2,414	-29,24	9,296
Angiotensina-(1-7) DAV _N	5	0,2380	0,9754	-2,167	2,749
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV _I	11	0,5669	1,865	-5,384	21,13
Angiotensina-(1-7) DAV _C	16	0,4642	1,294	-5,384	21,13
Angiotensina I DAV _N	5	21,42	19,04	-0,8923	97,31
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV _I	11	10,88	4,348	-4,998	44,98
Angiotensina I DAV _C	16	14,18	6,362	-4,998	97,31
Angiotensina II DAV _N	5	0,5040	0,7429	-2,076	2,305
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV _I	11	0,9603	0,6689	-2,499	4,915
Angiotensina II DAV _C	16	0,8177	0,5040	-2,499	4,915

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão

DAV_I: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV_C: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos ao Cateterismo



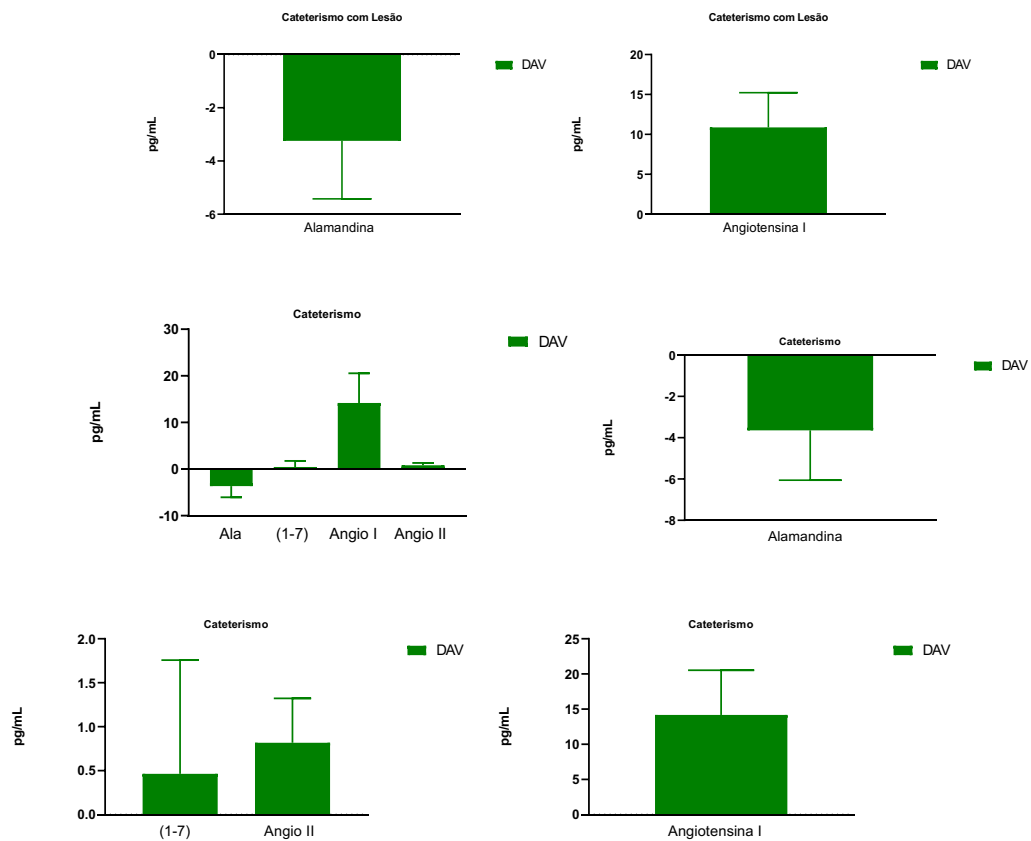


Figura 45: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente no Cateterismo Normal, no Cateterismo com lesão + 1º tempo da Angioplastia e no Cateterismo (resultado normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia). DAV: diferença artério-venosa

Observamos que os valores absolutos da DAV variam, porém, independente do resultado do Cateterismo, nossos dados sugerem que a degradação pulmonar de **Alámandina** é sempre maior que a formação. Porém, essa degradação parece ser mais pronunciada quando há algum grau de doença coronária.

Os valores absolutos da DAV da **Angiotensina-(1-7)** variam, porém, independente do resultado do Cateterismo, há um discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo.

O mesmo ocorre com a **Angiotensina I**. Apesar dos valores absolutos serem diferentes, em todos os subgrupos há predomínio da formação sobre a degradação deste peptídeo.

A **Angiotensina II** apresentou discreta predominância da formação sobre a degradação pulmonar em todos os pacientes submetidos ao cateterismo, independente de resultados, comorbidades e uso ou não de medicamentos.

6.63. Qual a DAV das Angiotensinas dos pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e ao Cateterismo?

Tabela 61: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia e Cateterismo (Cateterismo Normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia)?

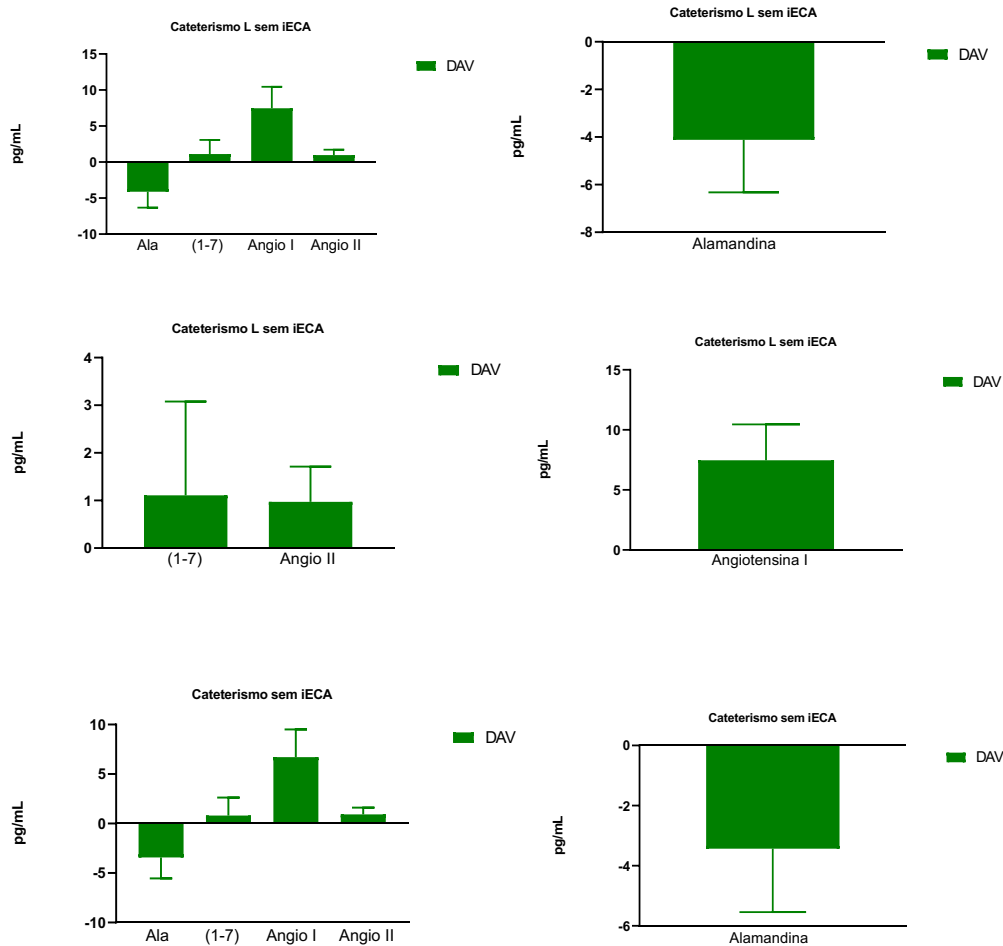
DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV _{CL} +DAV ₁	10	-4,116	2,21	-14,16	8,797
Alamandina DAV _C	11	-3,431	2,113	-14,16	8,797
Angiotensina-(1-7) DAV _{CL} +DAV ₁	10	1,107	1,973	-5,384	15,74
Angiotensina-(1-7) DAV _C	11	0,8092	1,809	-5,384	15,74
Angiotensina I DAV _{CL} +DAV ₁	10	7,472	2,982	-4,998	21,32
Angiotensina I DAV _C	11	6,711	2,802	-4,998	21,32
Angiotensina II DAV _{CL} +DAV ₁	10	0,973	0,7393	-2,499	4,915
Angiotensina II DAV _C	11	0,9299	0,6701	-2,499	4,915

DAV_N: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo Normal

DAV_{CL}: diferença artério-venosa dos pacientes com Cateterismo com Lesão

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV_C: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos ao Cateterismo



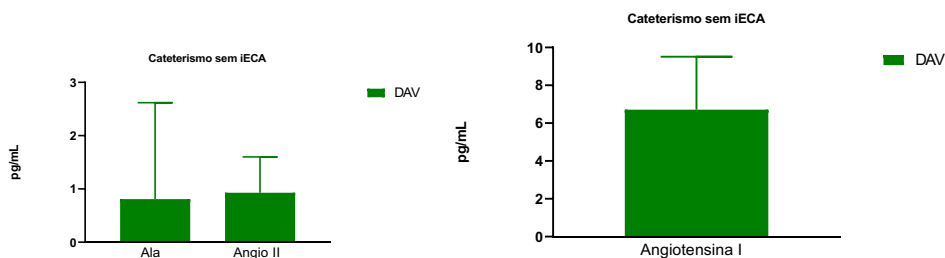


Figura 46: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem iECA, no Cateterismo com lesão + 1º tempo da Angioplastia e no Cateterismo (resultado normal e com lesão + 1º. tempo Angioplastia). DAV: diferença artério-venosa

Entre os pacientes que não usaram iECA, apenas um deles apresentou Cateterismo normal, e nesse paciente, ocorreu maior formação que degradação pulmonar de **Alamandina** (DAV: 3,4153 pg/mL). Os pacientes cujo Cateterismo apresentou algum grau de lesão, bem como a análise do Grupo todo (Grupo 1.4) evidenciou maior degradação pulmonar do que formação deste peptídeo.

No caso da **Angiotensina-(1-7)**, novamente o paciente que apresentou cateterismo normal teve um comportamento discrepante dos demais. O paciente do Grupo 1.1.7 teve predomínio da degradação pulmonar sobre a formação (DAV -2,168 pg/mL). O oposto foi observado com os pacientes com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.7 - DAV 1,107 pg/mL). De um modo geral, em todos os pacientes que não usaram iECA e que foram submetidos ao Cateterismo observamos um discreto predomínio da formação sobre a degradação de Angiotensina-(1-7), (Grupo 1.4 - DAV 0,8092 pg/mL).

A **Angiotensina I** apresentou predomínio da formação sobre a degradação pulmonar em todos os pacientes que foram submetidos ao Cateterismo e não usavam iECA, exceto o paciente cujo resultado do exame não revelou doença coronária, pois nesse caso, houve um discreto predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo.

A **Angiotensina II** apresentou discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar em todos os pacientes que não usavam iECA e foram submetidos ao Cateterismo, independente de resultado, comorbidades ou uso ou não de outros medicamentos.

6.64. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes usuários de ARA? (Grupo 2.2.3 - n =2)

Tabela 62: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA Submetidos a Angioplastia

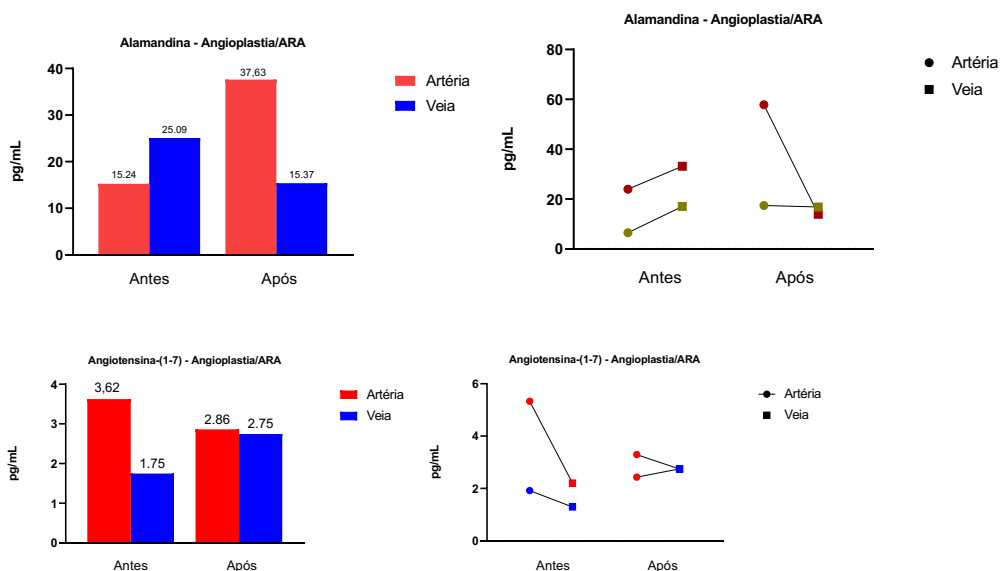
Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Angio A1	2	15,24	8,747	6,497	23,99
Alamandina Angio A2	2	37,63	20,22	17,41	57,84
Alamandina Angio V1	2	25,09	8,059	17,03	33,15
Alamandina Angio V2	2	15,37	1,458	13,91	16,83
Angiotensina-(1-7) Angio A1	2	3,624	1,708	1,916	5,331
Angiotensina-(1-7) Angio A2	2	2,861	0,4290	2,432	3,290
Angiotensina-(1-7) Angio V1	2	1,749	0,4582	1,291	2,207
Angiotensina-(1-7) Angio V2	2	2,746	0,0026	2,793	2,749
Angiotensina I Angio A1	2	49,52	14,12	35,40	63,64
Angiotensina I Angio A2	2	32,42	6,269	26,16	38,69
Angiotensina I Angio V1	2	38,28	4,04	34,24	42,32
Angiotensina I Angio V2	2	25,97	6,102	19,87	32,07
Angiotensina II Angio A1	2	7,039	3,707	3,332	10,75
Angiotensina II Angio A2	2	4,507	1,699	2,807	6,206
Angiotensina II Angio V1	2	4,561	1,27	3,29	5,831
Angiotensina II Angio V2	2	4,536	0,7039	3,832	5,240

Angio A1: artéria Angioplastia (antes do procedimento)

Angio A2: artéria Angioplastia (após o procedimento)

Angio V1: veia Angioplastia (antes do procedimento)

Angio V2: veia Angioplastia (após o procedimento)



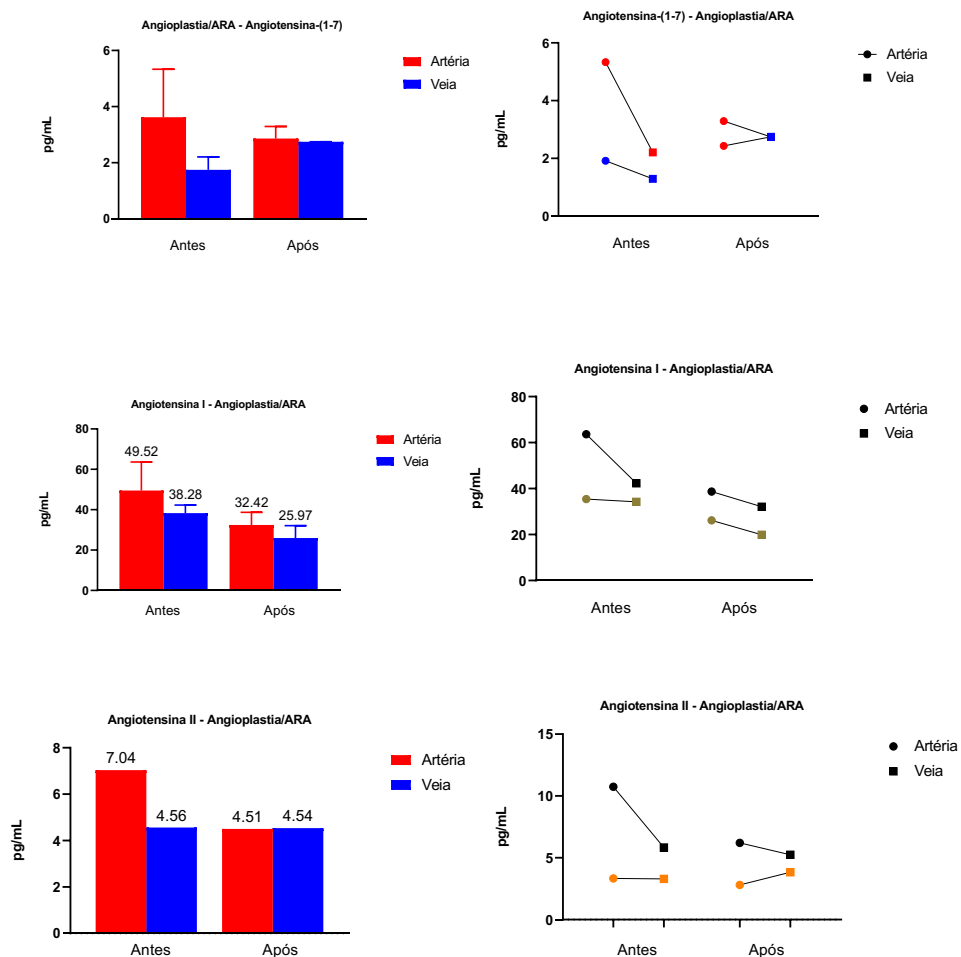


Figura 47: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que usa ARA e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento.

A **Alamandina** apresentou valor médio de 15,24 pg/mL na artéria e de 25,09 pg/mL na veia, antes da Angioplastia. Esses valores foram 25% menores que na artéria do grupo 2.2.4 e 6% maiores que na veia do referido grupo. Após a Angioplastia, o valor médio arterial deste grupo passou para 37,63 pg/mL, ou seja 146% maior que o valor inicial na artéria. O valor médio venoso passou para 15,37 pg/mL, ou seja, 39% menor que o valor inicial. Se compararmos com os valores pós Angioplastia encontrados no grupo 2.3, o valor arterial foi 67% menor e o venoso foi 14% maior. Nos pacientes do grupo 2.3 ocorreu maior formação que degradação pulmonar de Alamandina antes da Angioplastia, porém houve inversão do fenômeno após a mesma. Diferente do que ocorreu no grupo 2.4, que apresentou predomínio da degradação pulmonar antes e após a Angioplastia. No grupo 2.3, embora os valores absolutos do peptídeo variem entre os 2 pacientes, ambos mantiveram o mesmo comportamento do peptídeo. Um dos pacientes do grupo 2.2.3 apresentou um valor discrepante de Alamandina, 57,84352 pg/mL na artéria após a Angioplastia.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou valor de 3,624 pg/mL antes da Angioplastia e 1,749 pg/mL após a mesma. Esses valores foram 35% maiores que na artéria e 58% menores que na veia quando comparados ao Grupo 2.2.4. Após a Angioplastia, o valor arterial deste grupo passou para 2,861 pg/mL, ou seja, 21% menor que o valor inicial no mesmo grupo, e o valor venoso passou para 2,746 pg/mL, ou seja, 57% maior que o valor inicial. Apesar da diferença nos valores individuais, os dados sugerem predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo antes e após a Angioplastia, embora após a Angioplastia o fenômeno seja bem mais discreto. Se compararmos aos valores encontrados no grupo 2.2.4 após a Angioplastia, observamos que os valores arteriais foram 61% e 47% maiores na artéria e veia, respectivamente. Um paciente do grupo 2.2.3, apresentou predomínio da degradação sobre a formação após a Angioplastia e também apresentou o maior valor de Angiotensina-(1-7) arterial antes da Angioplastia: 5,3312 pg/mL.

A **Angiotensina I** apresentou na artéria 49,52 pg/mL e na veia 38,28 pg/mL, antes da Angioplastia. Após a mesma, o valor na artéria foi de 32,42 pg/mL, ou seja, 35% menor e na veia foi de 25,97 pg/mL, ou seja, 33% menor. Nossos dados sugerem que antes e após a Angioplastia predomina a formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo. Se compararmos aos valores encontrados no grupo 2.2.4, o valor na artéria antes da Angioplastia foi 111% maior, o valor na veia, também antes da Angioplastia, foi 116% maior. Após a Angioplastia, o valor na artéria foi 65% maior e o valor na veia foi 5% maior. Embora antes da Angioplastia os dois grupos apresentem predomínio da formação do peptídeo, após a Angioplastia, o Grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação e o grupo 2.2.4 apresentou predomínio da degradação pulmonar deste peptídeo. O mesmo paciente que apresentou um valor discrepante de Almandina, apresentou na artéria antes da Angioplastia um valor discrepante de Angiotensina I: 63,6412 pg/mL.

A **Angiotensina II** apresentou valor médio na artéria de 7,039 pg/mL e na veia de 4,561 pg/mL antes da Angioplastia. Após a mesma esses valores foram de 4,507 pg/mL, 36% menores na artéria e de 4,536 pg/mL, praticamente igual ao valor encontrado na veia antes da Angioplastia. Esses valores sugerem que antes da Angioplastia há um predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo, porém após o procedimento há um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar do mesmo. Se compararmos aos valores encontrados no grupo 2.2.4 antes da Angioplastia, o valor na artéria foi 127% maior e o valor na veia foi 38% maior. Após a mesma o valor na artéria foi 76% maior e na veia foi 2% maior. Um dos pacientes do grupo 2.2.3 teve um valor exacerbado de Angiotensina II na artéria antes da Angioplastia: 10,7457 pg/mL. Esse paciente também teve valores discrepantes de Angiotensina I e Almandina.

6.66. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA (Grupo 2.2.3)?

Tabela 64: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria) antes	2	19,5	7,5	12	27
Angiotensina I (veia)/ Angiotensina II (artéria) após	2	17,0	1,0	16	18

Observamos nestes pacientes uma diminuição no valor médio da taxa de conversão de Angio I em Angio II após a Angioplastia, quando comparada ao grupo 2.2.4. Uma das possíveis explicações seria um efeito protetor do ARA.

6.67. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, nos usuários de ARA (Grupo 2.2.3)?

Tabela 65: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de ARA

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II antes	2	0,885	0,715	0,17	1,6
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II após	2	0,445	0,225	0,22	0,67

Em usuários de ARA submetidos a Angioplastia observamos uma redução da atividade da ECA2 após o procedimento. Neste grupo a atividade da ECA2 é melhor que aquela encontrada no grupo 2.2.4. Uma explicação possível seria que a via de proteção do ARA não utiliza a atividade da ECA2.

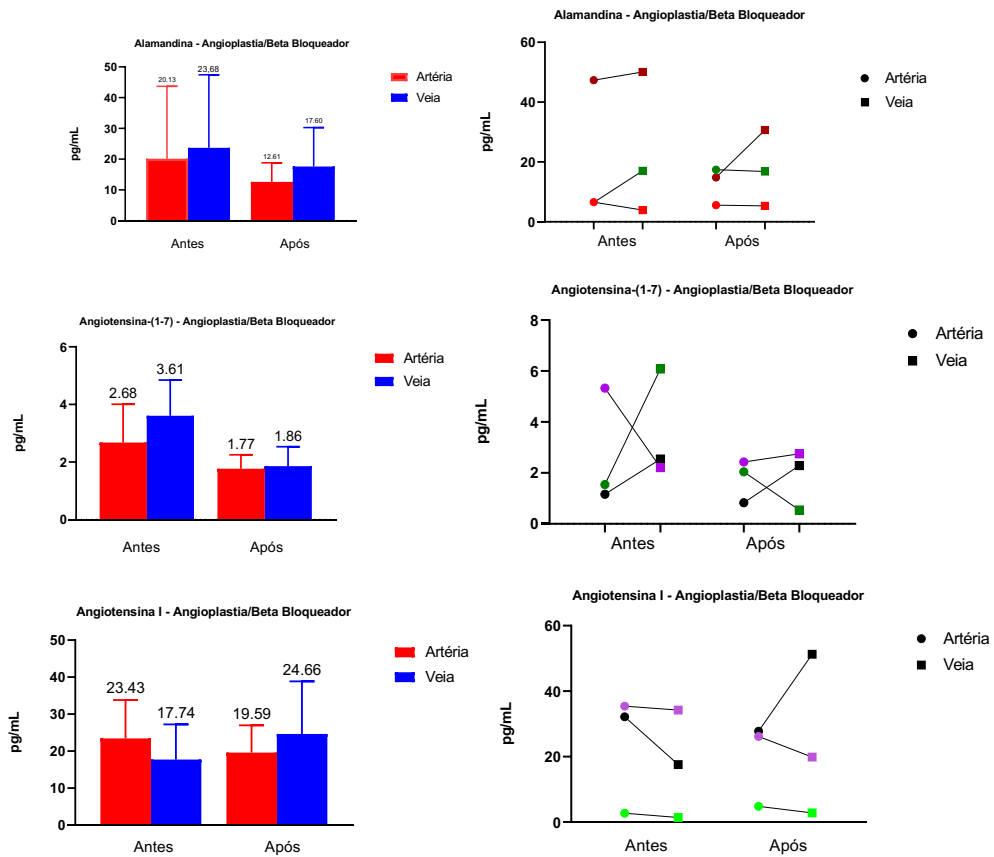
6.68. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes usuários de B-Bloc? (Grupo 2.2.4 - n=3)

Tabela 66: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes usuários de B-Bloc Submetidos a Angioplastia

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Angio A1	3	20,13	13,59	6,497	47,31
Alamandina Angio A2	3	12,61	3,591	5,581	17,41
Alamandina Angio V1	3	23,68	13,72	3,932	50,06
Alamandina Angio V2	3	17,60	7,321	5,331	30,65
Angiotensina-(1-7) Angio A1	3	2,679	1,33	11,66	5,331
Angiotensina-(1-7) Angio A2	3	1,769	0,4813	0,8330	2,432
Angiotensina-(1-7) Angio V1	3	3,61	1,239	2,207	6,081
Angiotensina-(1-7) Angio V2	3	1,86	0,6724	0,5414	2,749
Angiotensina I Angio A1	3	23,43	10,39	2,749	35,40
Angiotensina I Angio A2	3	19,59	7,392	4,831	27,77
Angiotensina I Angio V1	3	17,74	9,475	1,416	34,24
Angiotensina I Angio V2	3	24,66	14,19	2,832	51,29
Angiotensina II Angio A1	3	3,096	0,4370	2,249	3,707
Angiotensina II Angio A2	3	2,56	0,3250	1,916	2,957
Angiotensina II Angio V1	3	3,304	0,5411	2,374	4,248
Angiotensina II Angio V2	3	4,415	1,496	2,166	7,247

Angio A1: artéria Angioplastia (antes do procedimento)
 Angio V1: veia Angioplastia (antes antes do procedimento)

Angio A2: artéria Angioplastia (após o procedimento)
 Angio V2: veia Angioplastia (após o procedimento)



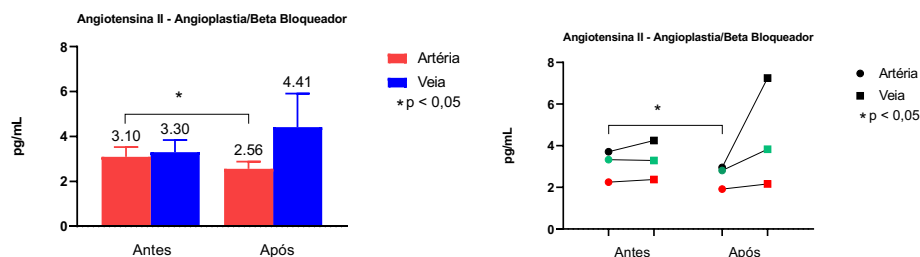


Figura 49: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente que usa *B-Bloc* e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento. Angiotensina II: * $p < 0,05$ - Teste T Pareado: A1 X A2

A **Alamandina** mostra valor médio na artéria de 20,13 pg/mL e na veia de 23,68 pg/mL ambos antes do procedimento, sugerindo degradação pulmonar antes da Angioplastia. Após a mesma, o valor arterial passa para 12,61 pg/mL e o valor venoso para 17,60 pg/ml, ou seja, diminuição de 38% na artéria e de 26% na veia. Nossos dados sugerem que em usuários de Beta Bloqueador há maior degradação pulmonar que formação de Alamandina nos pacientes e esta é mantida após a Angioplastia. Apenas um dos três pacientes deste grupo teve um comportamento oposto, apresentando maior formação do peptídeo antes e após a Angioplastia. Um paciente do grupo 2.2.4 apresentou o maior valor do peptídeo na artéria após a Angioplastia: 50,0633 pg/mL.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou, antes da Angioplastia, valores arteriais médios de 2,679 pg/mL e venosos de 3,61 pg/mL, sugerindo degradação pulmonar antes do procedimento. Após a mesma o valor arterial passou para 1,769 pg/mL, 34% menor e o valor venoso para 1,86 pg/mL, 49% menor. Nossos dados sugerem que antes e após a Angioplastia há predomínio da degradação sobre a formação deste peptídeo. Um dos pacientes apresentou o maior valor deste peptídeo no grupo (6,08 pg/mL). Neste paciente, ocorreu predomínio da formação após a Angioplastia. Em outro paciente, houve predomínio da formação antes da Angioplastia. O mesmo paciente que apresentou valor elevado de Alamandina na artéria após a Angioplastia, também o fez para a Angiotensina-(1-7), apresentando um valor de 6,0809 pg/mL na artéria após a Angioplastia.

A **Angiotensina I** apresentou valor médio de 23,43 pg/mL na artéria e de 17,74 pg/mL na veia, antes da Angioplastia. Após o procedimento, o valor médio na artéria foi de 19,59 pg/mL, ou seja, 17% menor, e de 24,66 pg/mL, ou seja, 39% maior na veia. Nossos dados sugerem que antes da Angioplastia há o predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, e após a Angioplastia o fenômeno inverso. Entretanto, dois pacientes apresentaram após a Angioplastia, predominância da formação de Angiotensina I. O paciente que apresentou predominância da degradação pulmonar após a Angioplastia, apresentou também um valor

Apenas um paciente apresentou formação da A lamandina em território pulmonar antes da Angioplastia, porém apresentou degradação da mesma após.

Dois pacientes apresentaram predomínio de degradação pulmonar da Angiotensina -(1-7) antes da Angioplastia. Após este procedimento, apenas um deles apresentou predomínio de formação do peptídeo, porém o fez de forma exacerbada.

6.70. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4)?

Tabela 68: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria) antes	3	23,67	11,17	12	46
Angiotensina I (veia)/ Angiotensina II (artéria) após	3	35,67	23,78	8,0	83

A taxa de conversão de Angio I em Angio II aumenta após a Angioplastia em usuários de Beta Bloqueador submetidos ao procedimento. Apesar de nossos resultados sugerirem um papel cardioprotetor nos pacientes submetidos ao cateterismo com qualquer resultado, essa possível cardioproteção através da diminuição da conversão da Angio I em Angio II não foi evidenciada após a Angioplastia. Ainda assim, os valores de conversão de Angio I em Angio II em usuários de Beta Bloqueador estão inferiores àqueles encontrados nos pacientes submetidos ao cateterismo, normal ou com lesão, sem medicação.

6.71. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4)?

Tabela 69: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em usuários de Beta Bloqueador

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II antes	3	0,84	0,3811	0,41	1,6
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II após	3	1,057	0,2195	0,67	1,43

Em usuários de Beta Bloqueador observamos aumento da atividade da ECA2 após a Angioplastia, quando comparada àquela encontrada no grupo 2.2.3. Nossos resultados sugerem que a cardioproteção realizada pelo Beta Bloqueador pode ser através do aumento da atividade da ECA2.

6.72. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes portadores de HAS? (Grupo 2.2.5 - n=3)

Tabela 70: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS Submetidos a Angioplastia

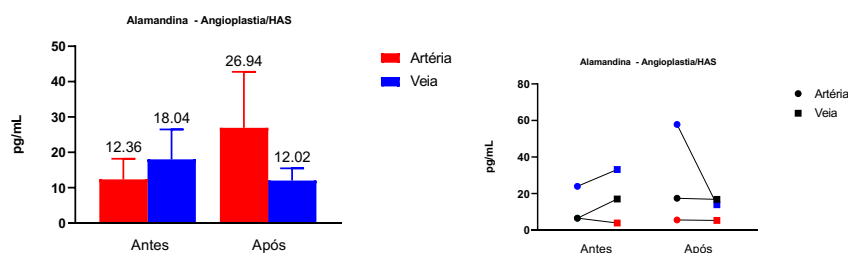
Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Angio A1	3	12,36	5,817	6,497	23,99
Alamandina Angio A2	3	26,94	15,82	5,581	57,82
Alamandina Angio V1	3	18,04	8,451	3,932	33,15
Alamandina Angio V2	3	12,02	3,450	5,331	16,83
Angiotensina-(1-7) Angio A1	3	2,804	1,282	1,166	5,331
Angiotensina-(1-7) Angio A2	3	2,185	0,72	0,833	3,290
Angiotensina-(1-7) Angio V1	3	2,013	0,3736	1,291	2,541
Angiotensina-(1-7) Angio V2	3	2,594	0,1521	2,29	2,749
Angiotensina I Angio A1	3	33,93	17,59	2,749	63,64
Angiotensina I Angio A2	3	23,23	9,884	4,831	38,69
Angiotensina I Angio V1	3	25,99	12,51	1,416	42,32
Angiotensina I Angio V2	3	18,26	8,479	2,832	32,07
Angiotensina II Angio A1	3	5,442	2,670	2,249	10,75
Angiotensina II Angio A2	3	3,643	1,307	1,916	6,206
Angiotensina II Angio V1	3	3,832	1,034	2,374	5,831
Angiotensina II Angio V2	3	3,746	0,8883	2,166	5,24

Angio A1: artéria Angioplastia (antes do procedimento)

Angio A2: artéria Angioplastia (após o procedimento)

Angio V1: veia Angioplastia (antes do procedimento)

Angio V2: veia Angioplastia (após o procedimento)



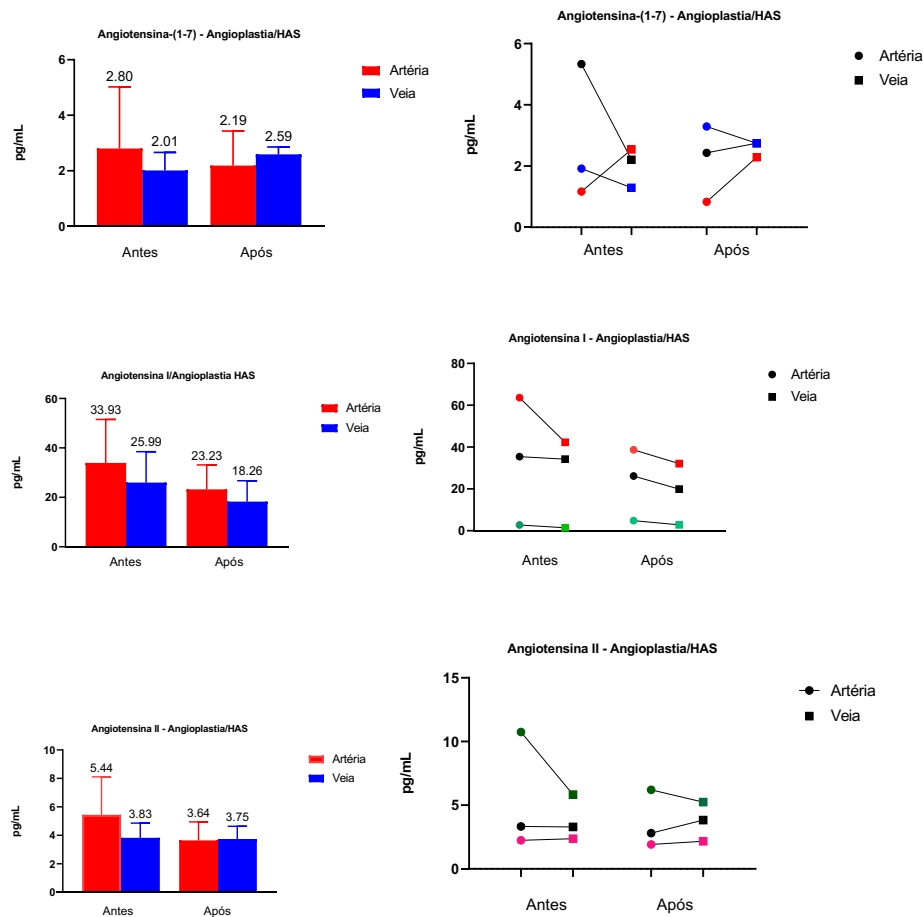


Figura 51: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente portador de HAS e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento.

A **Alamandina** apresentou valor médio de 12,36 pg/mL na artéria e de 18,04 pg/mL na veia, antes do procedimento. Após a Angioplastia, encontramos na artéria 26,94 pg/mL e na veia 12,02 pg/mL. Ou seja, após a Angioplastia, o valor na artéria aumentou 117% e o valor na veia foi 34% menor. Nossos dados sugerem que os pacientes deste grupo, antes da Angioplastia apresentaram predomínio de degradação pulmonar sobre a formação, porém após a mesma houve inversão do fenômeno, predominando a formação. Temos um paciente que realizou Angioplastia que era normotenso. Neste paciente, antes da Angioplastia, o valor encontrado na artéria foi de 47,31 pg/mL e na veia de 50,06 pg/mL. Estes foram os maiores valores arteriais e venosos encontrados antes da Angioplastia e foram 282% maiores que na artéria e 177% maiores na veia dos pacientes do grupo 2.2.5. Os valores do paciente normotenso após a Angioplastia foram 14,83 pg/mL e 30,65 pg/mL, na artéria e veia, respectivamente. Esses valores foram 19% maiores na artéria e 70% maiores na veia, quando comparado com os valores do grupo 2.2.5 (pacientes hipertensos). Em pacientes hipertensos, antes da Angioplastia, a degradação pulmonar é maior que a formação e o inverso ocorre após a Angioplastia. No

paciente normotenso, há predomínio da degradação da Alamandina antes e após a Angioplastia. Se comparamos os valores encontrados no Grupo 2.2.5 com aqueles encontrados no Grupo 2.2.4, os valores na artéria e veia antes da Angioplastia foram, respectivamente, 39% 24% menores. E após a mesma foram, respectivamente, 113% maior e 32% menor. Comorbidades, bem como o uso de medicamentos alteram não apenas o valor absoluto da Alamandina, mas também o seu comportamento após a Angioplastia. Um paciente do Grupo 2.2.5 teve o valor de Alamandina extremamente elevado na artéria após a Angioplastia (57,84 pg/mL).

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou na artéria, antes da Angioplastia, valor médio de 2,804 pg/mL e na veia de 2,013 pg/mL. Após a Angioplastia, o valor na artéria foi de 2,185 pg/mL, ou seja, 22% menor e na veia foi de 2,594 pg/mL, ou seja, 28% maior. Nossos valores sugerem que ocorreu maior formação que degradação pulmonar antes da Angioplastia e o inverso após a mesma. O paciente do grupo 2.2.6, antes da Angioplastia, apresentou na artéria valor de 1,541 pg/mL, ou seja, 45% menor que no grupo 2.2.5 e na veia o valor de 6,081 pg/mL, ou seja, 198% maiores que no referido grupo. Após a Angioplastia, o valor na artéria foi 2,041 pg/ml (7% menor) e na veia foi 0,5414 pg/mL (80% menor). Se compararmos os valores do grupo 2.2.5 com aqueles encontrados no grupo 2.2.4, observamos que na artéria, antes da Angioplastia, o valor da Angiotensina-(1-7) era 4% maior na artéria e 42% menor na veia. Após a Angioplastia o valor era 30% maior na artéria e 39% maior na veia. O paciente do grupo 2.2.6 apresentou comportamento oposto àquele do grupo 2.2.5, ou seja, teve maior degradação pulmonar que formação antes da Angioplastia e maior formação que degradação após. O grupo 2.2.4 apresentou degradação pulmonar superior a formação antes da Angioplastia. Os demais grupos, antes da Angioplastia, apresentaram maior formação deste peptídeo. Após a Angioplastia, os únicos grupos que apresentaram predomínio da formação sobre a degradação pulmonar foram o 2.2.3 e o 2.2.6. Os demais apresentaram maior degradação pulmonar que formação após a Angioplastia. Um dos pacientes hipertensos, que também é usuário de ARA e Beta Bloqueador apresentou um valor discrepante dos demais na artéria antes da Angioplastia: 5,3312 pg/mL.

A **Angiotensina I**, antes da Angioplastia, apresentou na artéria valor médio de 33,93 pg/mL e na veia de 25,99 pg/mL. Após a Angioplastia, o valor na artéria foi de 23,23 pg/mL, ou seja, 32% menor e o valor na veia foi 18,26 pg/mL, ou seja, 30% menor. Porém, antes e após a Angioplastia houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo. Se compararmos ao valor encontrado no paciente do Grupo 2.2.6, encontramos na artéria 32,15 pg/mL, 6% menor que na artéria do Grupo 2.2.5 antes do procedimento. O valor na veia, antes da Angioplastia, foi de 17,58 pg/mL, 33% menor. Após a Angioplastia, o valor

na artéria foi 27,77 pg/mL, 19% maior e o valor na veia foi 51,29 pg/mL, 180% maior. Além da diferença nos valores absolutos, a predominância da formação ocorreu apenas antes da Angioplastia, ocorrendo predomínio da degradação pulmonar após a mesma neste paciente. Quando comparamos com os valores do grupo 2.2.4, o valor na artéria, antes da Angioplastia, foi 44% maior e na veia foi 46% maior. Após a Angioplastia, o valor na artéria foi 18% maior e na veia 26% menor. Os pacientes do grupo 2.2.4 tiveram o mesmo comportamento do paciente do grupo 2.2.6, com predomínio da formação antes da Angioplastia e da degradação pulmonar após a mesma. Um paciente deste grupo, o mesmo que teve um valor elevado de Alamandina na artéria após a Angioplastia, (57,84352 pg/mL), teve um valor elevado de Angiotensina I na artéria antes da Angioplastia (63,6412 pg/mL).

A **Angiotensina II** apresentou antes da Angioplastia valor na artéria de 5,442 pg/mL e na veia de 3,832 pg/mL. Após a Angioplastia esses valores foram de 3,643 pg/mL na artéria, 33% menor e de 3,746 pg/mL na veia, 3% menor. Nossos dados sugerem que há predominância da formação do peptídeo sobre a degradação pulmonar antes da Angioplastia. Após a mesma parece haver um discreto predomínio da formação de Angiotensina II. Se comparamos aos valores encontrados no paciente do grupo 2.2.6, observamos que na artéria, antes da Angioplastia, o valor foi de 3,707 pg/mL (32% menor) na artéria e de 4,248 pg/mL (10% maior). Após a Angioplastia, o valor encontrado na artéria foi 2,957 pg/mL (19% menor) e na veia foi 7,247 pg/mL (93% maior). Diferente do que ocorreu no grupo 2.2.5, o paciente do grupo 2.2.6 parece ter predomínio da degradação pulmonar da Angiotensina II antes e após a Angioplastia. Quando comparamos aos valores do grupo 2.2.4, observamos que na artéria, antes da Angioplastia, o valor foi 75% maior, na veia este valor foi 16% maior. Após a Angioplastia o valor na artéria foi 42% maior e na veia foi 16% menor. No grupo 2.2.4 e o grupo 2.2.6, antes da Angioplastia houve predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo. No Grupo 2.2.5 ocorreu o inverso. Após a Angioplastia os três grupos apresentaram predomínio da degradação pulmonar sobre a formação. No grupo 2.2.5, um dos pacientes apresentou um valor exacerbado de Angiotensina II na artéria antes da Angioplastia: 10,7457 pg/mL. Este paciente também apresentou valor exacerbado de Angiotensina I e Alamandina.

6.73. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?

Tabela 71: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina antes	3	-7,667	38,60	-62	67
Alamandina após	3	105,2	104,9	-3,5	315
Angiotensina-(1-7) antes	3	44,67	56,60	-55	141
Angiotensina-(1-7) após	3	-18,67	24,48	-64	20

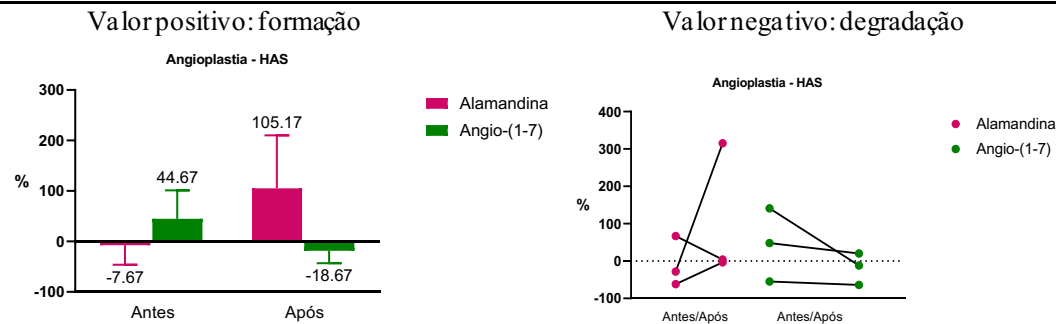


Figura 52: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem uso de medicação e com resultado de cateterismo com lesão (n=3). Valores em porcentagem.

A **Alamandina** apresentou em portadores de HAS submetidos a Angioplastia predomínio de degradação em território pulmonar antes do procedimento e predomínio de formação após o mesmo. Um dos pacientes teve predomínio de formação em território pulmonar antes da Angioplastia e outro teve predomínio de degradação após a mesma.

Quando comparado ao paciente não hipertenso submetido a Angioplastia (grupo 2.2.6), observamos que a Alamandina sofreu degradação e território pulmonar antes e após o procedimento, sendo esta degradação mais proeminente após a Angioplastia. Nos pacientes do grupo 2.2.4, observamos predomínio da degradação do peptídeo em território pulmonar, antes e após a Angioplastia, porém mais proeminente após a mesma.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou predomínio de formação em território pulmonar antes da Angioplastia e predomínio de degradação pulmonar após este procedimento. Um paciente apresentou predomínio de degradação em território pulmonar antes da Angioplastia e outro paciente apresentou predomínio de formação deste peptídeo após o procedimento.

Comportamento inverso foi observado no paciente não hipertenso submetido a Angioplastia, ou seja, degradação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar antes da Angioplastia e formação do mesmo após a Angioplastia. No grupo 2.2.4, houve formação do peptídeo antes e após a Angioplastia, porém o fenômeno foi mais proeminente após a mesma.

6.74. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?

Tabela 72: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em portadores de HAS

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria) antes	3	28,33	9,838	12	46
Angiotensina I (veia)/ Angiotensina II (artéria) depois	3	39,00	22,01	16	83

Em pacientes portadores de HAS, após a Angioplastia, houve aumento na taxa de conversão da Angio I em Angio II. No paciente não hipertenso submetido a Angioplastia, as taxas de conversão de Angio I em Angio II antes e após a Angioplastia foram, respectivamente, 13% e 8%, sugerindo que nesses pacientes a HAS aumentou a conversão de Angio I em Angio II, principalmente após a Angioplastia. Os valores do grupo 2.2.5 foram superiores àqueles encontrados no grupo 2.2.4.

6.75. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em portadores de HAS (Grupo 2.2.5)?

Tabela 73: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em portadores de HAS

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II antes	3	0,76	43,13	0,17	1,6
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II após	3	0,6533	0,2455	0,22	1,07

Em portadores de HAS, há uma discreta redução da atividade da ECA2 após a Angioplastia, sugerindo que esta patologia não interfere muito no comportamento da ECA2 após a Angioplastia.

No paciente do grupo 2.2.6, a razão Angio-(1-7)/Angio II é 0,41 antes e 1,43 após a Angioplastia, sugerindo que a HAS diminui a atividade da ECA2.

No grupo 2.2.4, nossos resultados sugerem maior atividade da ECA2, também sugerindo que a HAS reduz a atividade da ECA2.

6.76. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em todos os pacientes? (Grupo 2 - n=4)

Tabela 74: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes Submetidos a Angioplastia

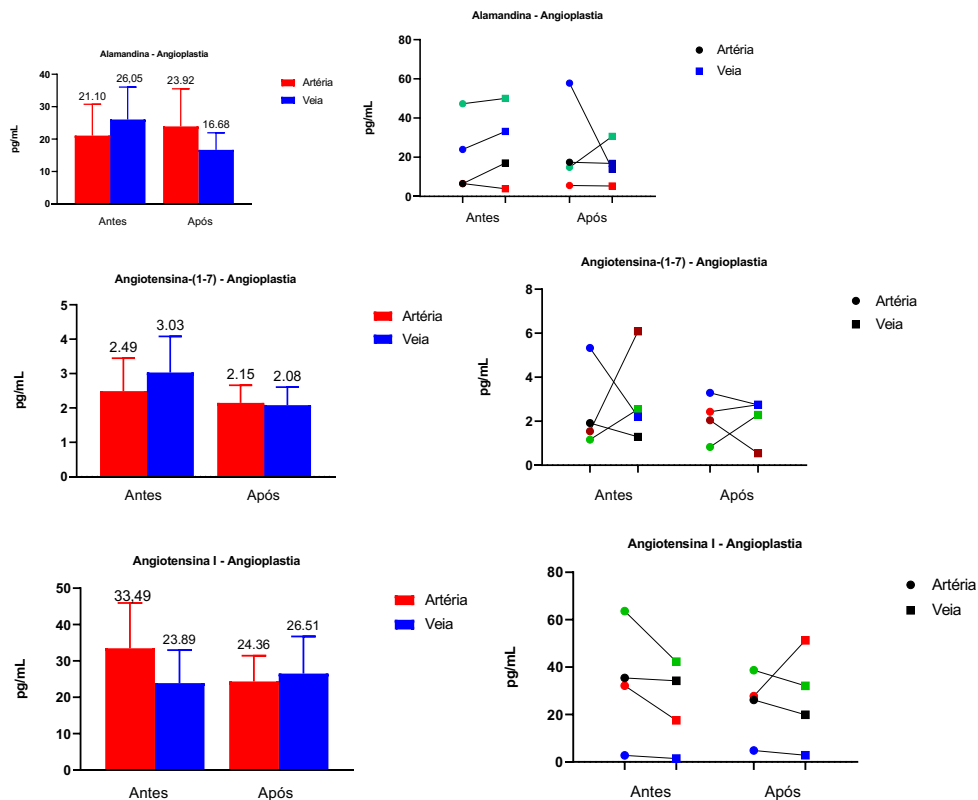
Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Angio A1	4	21,10	9,959	6,497	47,31
Alamandina Angio A2	4	23,92	11,59	5,581	57,84
Alamandina Angio V1	4	26,05	9,99	3,932	50,06
Alamandina Angio V2	4	16,68	5,258	5,331	30,65
Angiotensina-(1-7) Angio A1	4	2,489	0,9598	1,166	5,331
Angiotensina-(1-7) Angio A2	4	2,149	0,5104	0,833	3,290
Angiotensina-(1-7) Angio V1	4	3,03	1,051	1,291	6,081
Angiotensina-(1-7) Angio V2	4	2,081	0,5243	0,5414	2,749
Angiotensina I Angio A1	4	33,49	12,45	2,749	63,64
Angiotensina I Angio A2	4	24,36	7,081	4,831	38,69
Angiotensina I Angio V1	4	23,89	9,09	1,416	42,32
Angiotensina I Angio V2	4	26,51	10,20	2,832	51,29
Angiotensina II Angio A1	4	5,008	1,937	2,249	10,75
Angiotensina II Angio A2	4	3,472	0,94	1,916	6,206
Angiotensina II Angio V1	4	3,936	0,7385	2,374	5,831
Angiotensina II Angio V2	4	4,621	1,077	2,166	7,247

Angio A1 : artéria Angioplastia (antes do procedimento)

Angio A2 : artéria Angioplastia (após o procedimento)

Angio V1 : veia Angioplastia (antes do procedimento)

Angio V2 : veia Angioplastia (após o procedimento)



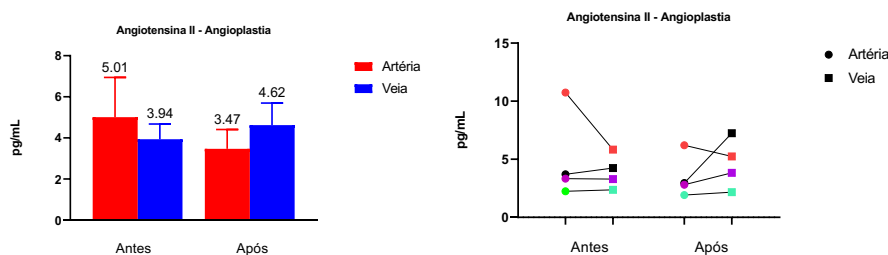


Figura 53: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia dos pacientes que realizaram a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, independente de comorbidades ou uso de medicamentos, a **Alamandina** apresentou predomínio da degradação pulmonar antes da Angioplastia e predomínio de formação após a mesma. Esse comportamento também foi observado em hipertensos e usuários de ARA. Por outro lado, o paciente normotenso e os usuários de Beta Bloqueador apresentaram predomínio de degradação pulmonar após a Angioplastia. Todos os subgrupos apresentaram predomínio da degradação pulmonar deste peptídeo antes da Angioplastia.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou, antes da Angioplastia, valor médio de 2,489 pg/mL na artéria e de 3,03 pg/mL na veia, predominando a degradação pulmonar. Após a Angioplastia, o valor médio na artéria foi 2,149 pg/mL e na veia foi 2,081 pg/mL, sugerindo predomínio da formação sobre a degradação pulmonar. A degradação pulmonar antes da Angioplastia foi observada em dois subgrupos: 2.2.4 e 2.2.6. Nos demais, antes da Angioplastia, houve predomínio da formação do peptídeo. Após a Angioplastia, houve predomínio da formação nos Grupos 2.2.3 e 2.2.6. No Grupo 2.2.3 este predomínio foi bem discreto. Nos Grupos 2.2.4 e 2.2.5 houve predomínio da degradação pulmonar após a Angioplastia.

A **Angiotensina I** apresentou, antes da Angioplastia, valor médio de 33,49 pg/mL na artéria e de 23,89 pg/mL na veia. Após a Angioplastia o valor médio na artéria foi de 24,36 pg/mL e na veia de 26,51 pg/mL. Se não levarmos em conta comorbidades ou uso de medicamentos, de uma forma geral os pacientes submetidos a Angioplastia apresentaram predomínio da formação do peptídeo antes da mesma e degradação pulmonar após. Esse comportamento foi visto nos Grupos 2.2.4 e 2.2.6. Os Grupos 2.2.3 e 2.2.4, que apresentaram predomínio da formação também após a Angioplastia.

Sem considerar comorbidades e uso ou não de medicações, a **Angiotensina II** apresentou, antes da Angioplastia, valor médio na artéria de 5,008 pg/mL e na veia de 3,936 pg/mL. Após a Angioplastia, o valor médio na artéria foi de 3,472 pg/mL e na veia de 4,621 pg/mL. Esses valores sugerem que, de uma forma geral, antes da Angioplastia ocorreu

após a Angioplastia. Um outro paciente apresentou predomínio da degradação apenas antes da Angioplastia e um terceiro paciente apresentou predomínio da degradação em território pulmonar apenas após a Angioplastia. No grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação pulmonar do peptídeo, antes e após a Angioplastia, sendo o fenômeno mais proeminente antes da mesma. O grupo 2.2.4 apresentou predomínio da formação do peptídeo antes e principalmente após o procedimento. Os pacientes do grupo 2.2.5 apresentaram predomínio de degradação do peptídeo antes e formação do mesmo após a Angioplastia. O inverso ocorreu com o paciente do grupo 2.2.6.

6.78. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia (Grupo 2)?

Tabela 76: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria) antes	4	24,5	7,943	12	46
Angiotensina I (veia)/ Angiotensina II(artéria) após	4	31,25	17,38	8,0	83

De uma forma geral, nos pacientes submetidos a Angioplastia, após a mesma houve aumento da conversão de Angio I em Angio II. Nossos resultados sugerem que entre os fármacos estudados, o ARA é o melhor para diminuir a conversão de Angio I em Angio II após a Angioplastia. Nos grupos 2.2.4 e 2.2.5 observamos um aumento da taxa de conversão da Angio I em Angio II após a Angioplastia. O paciente do grupo 2.2.6 também apresentou diminuição da conversão de Angio I em Angio II após a Angioplastia.

6.79. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia (Grupo 2)?

Tabela 77: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II antes	4	0,6725	0,3173	0,17	1,6
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II após	4	0,8475	0,2605	0,22	1,43

Em pacientes submetidos a Angioplastia, de forma geral, ocorre discreto aumento da atividade de ECA2 após o procedimento. Os grupos 2.2.3 e 2.2.5 apresentam diminuição da atividade de ECA2 após a Angioplastia. O grupo 2.2.4 e o paciente do grupo 2.2.6 apresentam aumento da atividade da ECA2 após a Angioplastia.

Nossos resultados sugerem que uma das vias de cardioproteção do Beta Bloqueador seria através da ECA2.

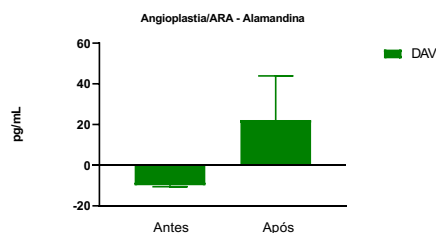
6.80. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes usuários de ARA?

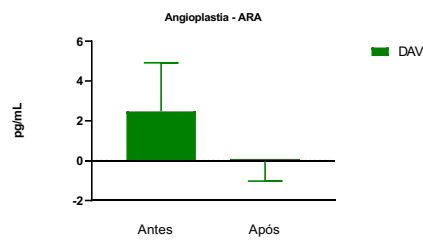
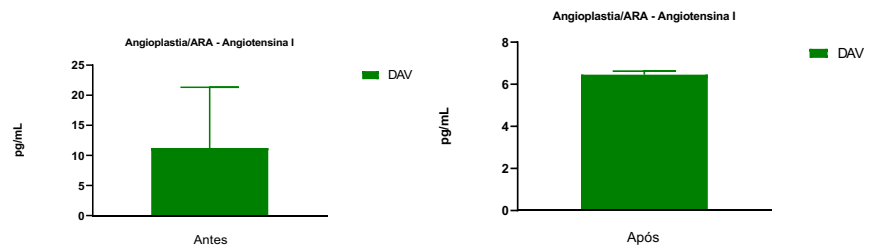
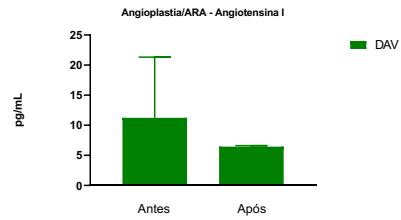
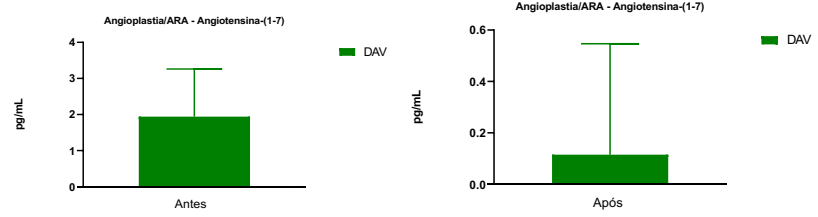
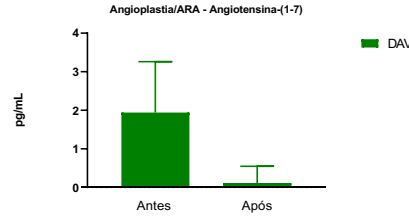
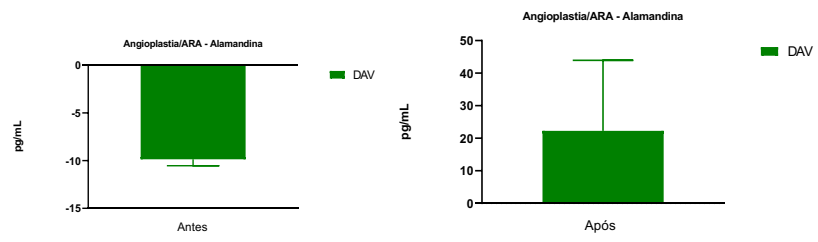
Tabela 78: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV1	2	-9,850	0,6872	-10,54	-9,163
Alamandina DAV2	2	22,26	21,67	0,5831	43,93
Angiotensina-(1-7) DAV1	2	1,943	1,318	0,6248	3,260
Angiotensina-(1-7) DAV2	2	0,1155	0,4316	-0,3161	0,5470
Angiotensina I DAV1	2	11,25	10,08	1,166	21,32
Angiotensina I DAV2	2	6,456	0,1670	6,289	6,623
Angiotensina II DAV1	2	2,478	2,437	0,0417	4,915
Angiotensina II DAV2	2	-0,002915	0,9955	-1,025	0,9663

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV₂: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (2º. Tempo)





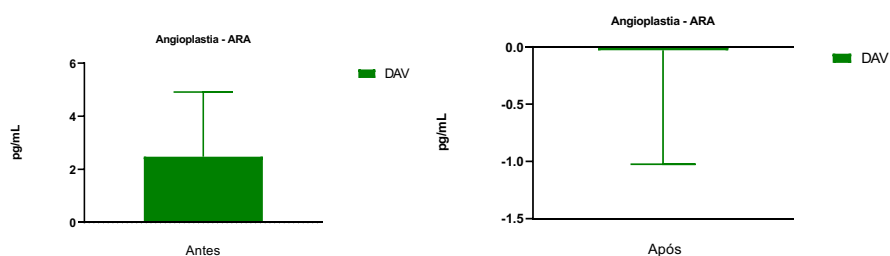


Figura 55: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes usuários de ARA. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.

A **Alamandina** apresentou DAV de -9,85 pg/mL antes e de 22,26 pg/mL após a Angioplastia. Esses valores sugerem que há predomínio da degradação pulmonar antes da Angioplastia e inversão do fenômeno após a mesma. Situação diferente foi observada no Grupo 2.2.4, que apresentou predomínio da degradação pulmonar antes e após a Alamandina.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV de 1,943 pg/mL antes e de 0,1155 pg/mL após a Angioplastia. Embora de forma discreta, principalmente após a Angioplastia, antes e depois da mesma ocorre predomínio da formação sobre a degradação pulmonar deste peptídeo neste Grupo de pacientes. Oposto do que ocorreu no Grupo 2.2.4.

A **Angiotensina I** apresentou DAV de 11,25 pg/mL antes da Angioplastia e de 6,456 pg/mL apresentando predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo antes e após a Angioplastia. O Grupo 2.2.4 apresentou predomínio da formação antes e da degradação pulmonar após a Angioplastia.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de 2,478 pg/mL antes da Angioplastia e de -0,002915 pg/mL após a mesma, sugerindo que há predominância da formação sobre a degradação pulmonar antes da Angioplastia. A DAV observada após a Angioplastia sugere que mantém-se um equilíbrio entre a formação e degradação do peptídeo após a mesma.

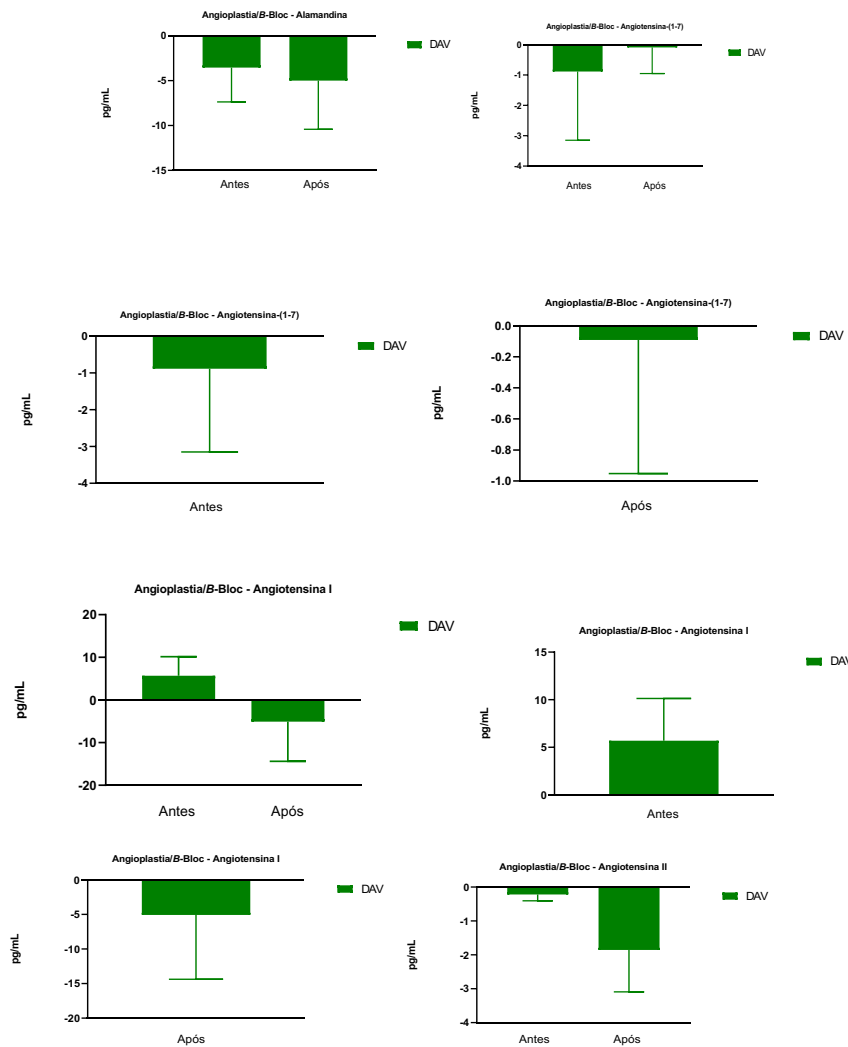
6.81. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes usuários de *B-Bloc*?

Tabela 79: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes usuários de *B-Bloc* submetidos a Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV1	3	-3,546	3,827	-10,54	2,649
Alamandina DAV2	3	-4,998	5,415	-15,83	0,5831
Angiotensina-(1-7) DAV1	3	-0,8847	2,265	-4,540	3,260
Angiotensina-(1-7) DAV2	3	-0,0911	1,491	-1,457	1,499
Angiotensina I DAV1	3	5,692	4,442	1,166	14,58
Angiotensina I DAV2	3	-5,076	9,303	-23,52	6,289
Angiotensina II DAV1	3	-0,2198	0,1846	-0,5762	0,04170
Angiotensina II DAV2	3	-1,855	1,238	-4,290	-,2499

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV₂: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (2º. Tempo)



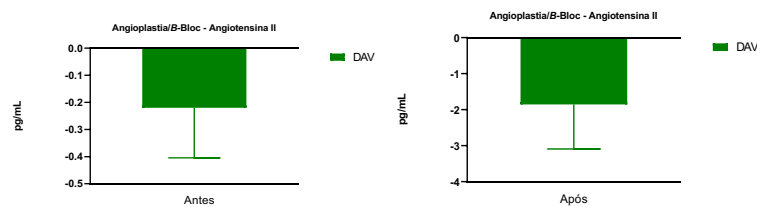


Figura 56: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes usuários de B-Bloc. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.

A **Alamandina** apresentou DAV de -3,456 pg/mL antes e de -4,998 pg/mL após a Angioplastia. Esses valores sugerem que há predomínio da degradação pulmonar sobre a formação deste peptídeo antes e após a Angioplastia.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV de -0,8847 pg/mL antes e de -0,0911 pg/mL após a Angioplastia, sugerindo que embora discreto, há um predomínio da degradação pulmonar sobre a formação deste peptídeo antes e após a Angioplastia.

A **Angiotensina I** apresentou DAV de 5,692 pg/mL antes da Angioplastia e de -5,076 pg/mL após a mesma, sugerindo que ocorre predomínio da formação do peptídeo antes da Angioplastia e predomínio da degradação pulmonar após a mesma.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de -0,2198 pg/mL antes da Angioplastia e DAV de -1,855 pg/mL após a mesma. Nossos dados sugerem que ocorre um predomínio da degradação pulmonar sobre a formação deste peptídeo tanto antes quanto após a Angioplastia, e embora antes da mesma o fenômeno ocorra de forma mais discreta.

6.82. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes portadores de HAS?

Tabela 80: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes portadores de HAS submetidos a Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV1	3	-5,684	4,185	-10,54	2,649
Alamandina DAV2	3	14,92	14,51	0,2499	43,93
Angiotensina-(1-7) DAV1	3	0,8369	1,342	-1,374	3,26
Angiotensina-(1-7) DAV2	3	-0,4086	0,5802	-1,457	0,547
Angiotensina I DAV1	3	7,941	6,692	1,166	21,32
Angiotensina I DAV2	3	4,971	1,498	1,999	6,623
Angiotensina II DAV1	3	1,611	1,653	-0,1249	4,915
Angiotensina II DAV2	3	-0,1027	1,004	-1,025	0,9663

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV₂: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (2º. Tempo)

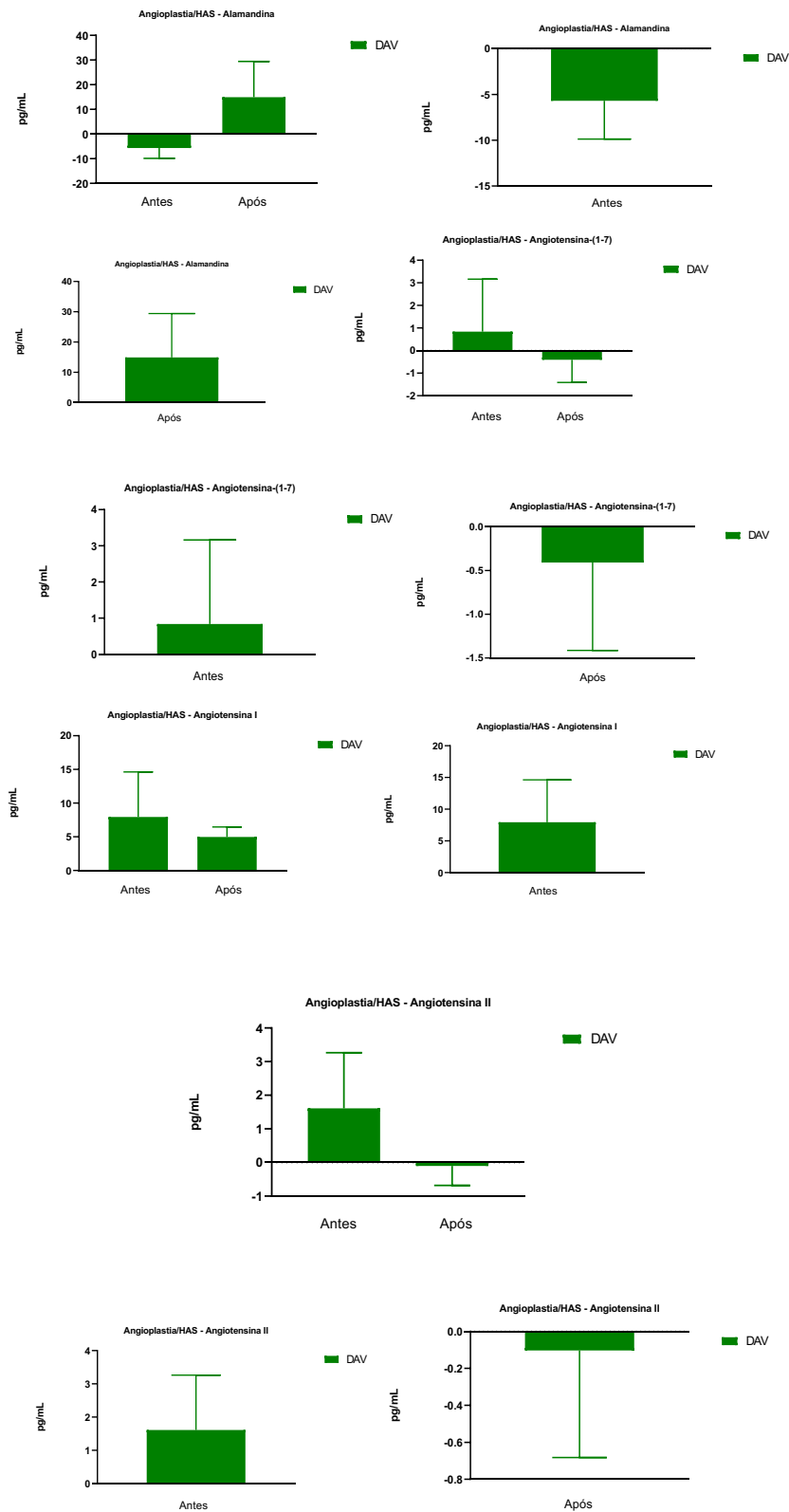


Figura 57: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes portadores de HAS. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.

Entre os pacientes hipertensos a **Alamandina** apresentou DAV de -5,684 pg/mL antes da Angioplastia e de 14,92 pg/mL após a mesma. Neste grupo, ocorreu o mesmo comportamento observado entre os usuários de ARA, ou seja, predomínio da degradação

pulmonar antes da Angioplastia e da formação após. O paciente do grupo 2.2.6 apresentou DAV de -2,749 pg/mL antes da Angioplastia e -15,83 pg/mL após, sugerindo predomínio da degradação pulmonar antes e após a Angioplastia. Esse mesmo comportamento foi observado nos pacientes do grupo 2.2.4.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou DAV de 0,8369 pg/mL antes da Angioplastia e de -0,4086 pg/mL após a mesma. Nossos dados sugerem que, de forma discreta, há predomínio da formação deste peptídeo antes da Angioplastia e da degradação pulmonar após a mesma.

O paciente do grupo 2.2.6 apresentou DAV de -4,54 pg/mL antes e de 1,499 pg/mL depois da Angioplastia, sugerindo que neste paciente, antes da Angioplastia ocorreu degradação pulmonar do peptídeo e após a mesma ocorreu formação. Este comportamento foi diferente daquele observado no grupo 2.2.4 (degradação pulmonar antes e após) e 2.2.5 (formação antes e após).

A **Angiotensina I** apresentou DAV de 7,941 pg/mL antes da Angioplastia e de 4,971 pg/mL após a mesma, sugerindo predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo antes e após a Angioplastia. Esse comportamento foi diferente do observado no paciente do grupo 2.2.6, cuja DAV antes da Angioplastia foi 14,58 pg/mL e após foi -23,52 pg/mL, sugerindo que houve predomínio da formação antes da Angioplastia, porém após a mesma há predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, semelhante ao que ocorreu no grupo 2.2.4.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de 1,611 pg/mL antes da Angioplastia e DAV de -0,1027 pg/mL após a mesma. Nossos dados sugerem que nos pacientes hipertensos, antes da Angioplastia ocorreu predomínio da formação do peptídeo e após a Angioplastia, de forma muito discreta ocorreu o fenômeno oposto. O paciente do grupo 2.2.6 apresentou DAV de -0,5762 pg/mL antes da Angioplastia e DAV de -4,290 pg/mL após a mesma, sugerindo um comportamento diferente daquele observado entre os hipertensos. Neste paciente, antes e após a Angioplastia houve predomínio da degradação pulmonar sobre a formação, porém o fenômeno foi mais intenso após a mesma.

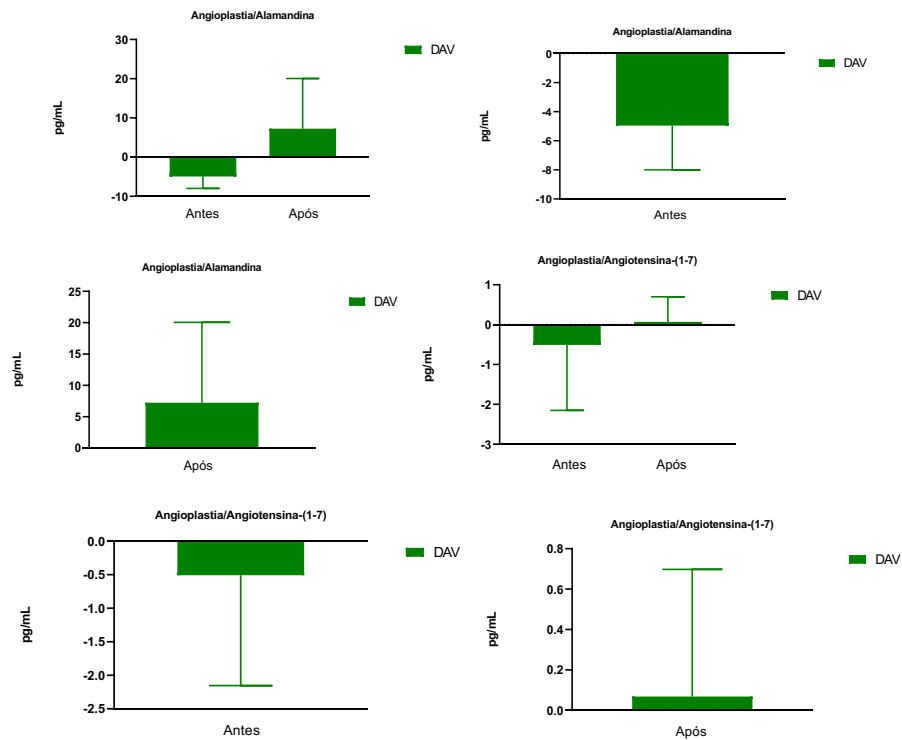
6.83. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em todos os pacientes?

Tabela 81: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes submetidos a Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV1	4	-4,95	3,049	-10,54	2,649
Alamandina DAV2	4	7,235	12,82	-15,83	43,93
Angiotensina-(1-7) DAV1	4	-0,5073	1,645	-4,54	3,26
Angiotensina-(1-7) DAV2	4	0,06843	0,6292	-1,457	1,499
Angiotensina I DAV1	4	9,60	5,014	1,166	21,32
Angiotensina I DAV2	4	-2,151	7,199	-23,52	6,623
Angiotensina II DAV1	4	1,064	1,290	-0,5762	4,915
Angiotensina II DAV2	4	-1,15	1,124	-4,29	0,9663

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV₂: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (2º. Tempo)



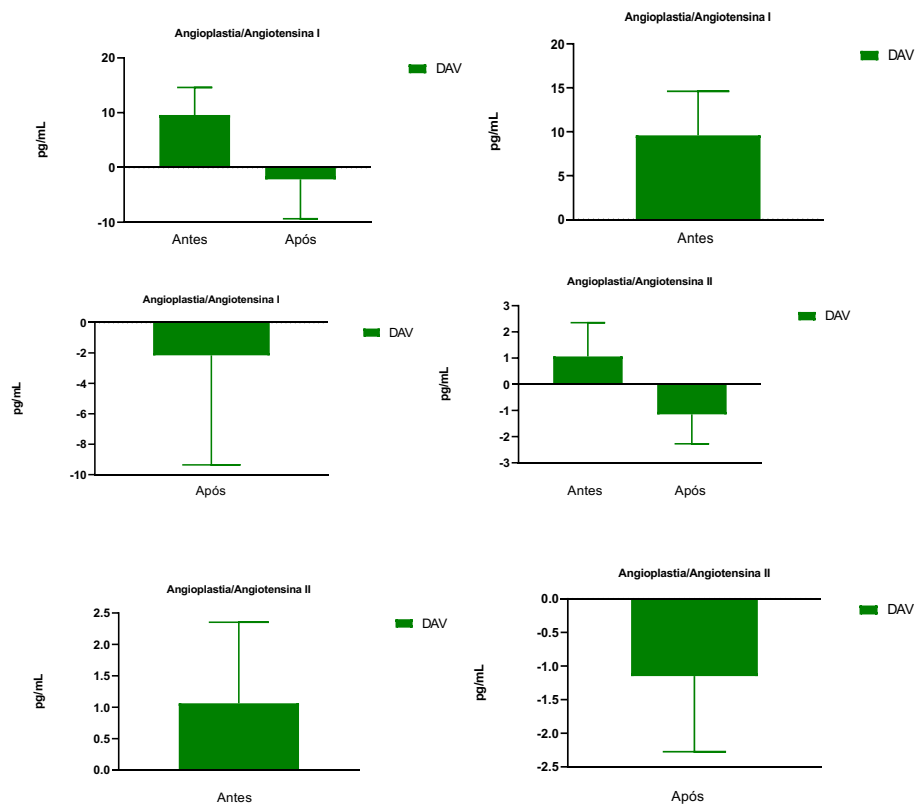


Figura 58: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes submetidos a Angioplastia. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.

A **Alamandina** apresentou DAV de -4,95 pg/mL antes da Angioplastia e 7,235 pg/mL depois, sugerindo que independente de comorbidades ou uso de medicamentos esse peptídeo tem maior degradação pulmonar que formação antes da Angioplastia, porém comportamento inverso após a mesma. Observamos o mesmo fenômeno entre os hipertensos e usuários de ARA. Porém o paciente normotenso e os usuários de Beta Bloqueador apresentaram predomínio da degradação pulmonar sobre a formação antes e após a Angioplastia.

A **Angiotensina-(1-7)** apresentou, nos pacientes submetidos a Angioplastia independente de comorbidades ou uso de medicamentos, DAV de -0,5073 pg/mL antes da Angioplastia e de 0,06843 pg/mL após a mesma. Esses valores sugerem que de uma forma bem discreta há predomínio da degradação pulmonar sobre a formação antes da Angioplastia e o inverso após. Nós observamos predomínio da degradação pulmonar antes da Angioplastia nos grupos 2.2.4 e 2.2.6. Nos grupos 2.2.3 e 2.2.5, antes da Angioplastia houve predomínio da formação deste peptídeo. Após a Angioplastia, houve discreto predomínio da degradação pulmonar nos grupos 2.2.3, 2.2.4 e 2.2.5. O paciente do grupo 2.2.6 apresentou predomínio da formação deste peptídeo após a Angioplastia.

A **Angiotensina I**, de uma forma geral, apresentou DAV de 9,60 pg/mL antes da Angioplastia e de -21,51 pg/mL depois da mesma. Observamos que todos os grupos

apresentaram predomínio da formação do peptídeo antes da Angioplastia. Porém, após a mesma, os grupos 2.2.3 e 2.2.5 apresentaram predomínio de formação, e os grupos 2.2.4 e 2.2.6 apresentaram predomínio da degradação pulmonar.

A **Angiotensina II** apresentou DAV de 1,064 pg/mL antes da Angioplastia e de -1,15 pg/mL após a mesma. Sem considerar comorbidades ou uso ou não de medicações, parece ocorrer um predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo antes da Angioplastia, ocorrendo o oposto após a mesma. Os grupos 2.2.3 e 2.2.5 apresentam esse comportamento. Já os grupos 2.2.4 e 2.2.6 apresentaram predomínio, ainda que discreto, da degradação pulmonar sobre a formação, antes e após a Angioplastia.

6.84. Qual afeta mais as Angiotensinas: o uso de iECA ou de ARA?

Alamandina

Temos 1 paciente no Grupo 1.1.1 (artéria: 19,5707 pg/mL e veia: 15,6604 pg/mL). Se compararmos o valor encontrado neste paciente com aqueles encontrados em usuários de iECA sem doença coronária, observamos que os valores nesses últimos (Grupo 1.1.2) são, na artéria 16,42 pg/mL, 16% menores e na veia 22,94 pg/mL, 46% maiores. Além da diferença no valor absoluto, observamos que no Grupo 1.1.1 predomina a formação do peptídeo, enquanto no Grupo 1.1.2 predomina a degradação. Nossos dados sugerem que em pacientes sem doença coronária há uma diminuição nos valores arteriais e aumento nos valores venosos deste peptídeo.

Se compararmos os pacientes do Grupo 1.1.2 com aqueles do Grupo 1.1.4 (artéria: 10,48 pg/mL e veia: 9,429 pg/mL), observaremos que os valores na artéria do Grupo 1.1.2 foram 56% maiores (16,42 pg/mL) e na veia 164% maiores (24,94 pg/mL). Observamos ainda que no Grupo 1.1.2 houve predomínio da degradação pulmonar e no Grupo 1.1.4 predomínio da formação do peptídeo.

O paciente do Grupo 1.3.2, quando comparado aos pacientes do Grupo 1.3.1 (artéria: 12,33 pg/mL e veia: 19,10 pg/mL) mostrou valor na artéria foi 59% maior (19,66 pg/mL) e na veia foi 26% menor (14,16 pg/mL). Além disso, no paciente do Grupo 1.3.2 houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar, oposto do que houve no Grupo 1.3.1.

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 12,33 pg/mL e veia: 19,10 pg/mL), apresentou valores arteriais (12,00 pg/mL) 3% menores e valores venosos (19,89

pg/mL) 4% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também parece diminuir os valores arteriais e aumentar os venosos no caso da Alamandina. Porém, em ambos os Grupos (1.3.1 e 1.3.3) há predomínio da degradação pulmonar da mesma.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, não tivemos nenhum paciente que não usava medicação e nenhum paciente que usava iECA. Comparando os usuários de ARA (Grupo 2.2.3) com os usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), observamos que o valor na artéria antes da Angioplastia, no Grupo 2.2.3 foi 25% menor (15,24pg/mL x 20,13 pg/mL), e na veia foi 6% maior (25,09 pg/mL x 23,68 pg/mL). Após a Angioplastia, o valor na artéria de usuários de ARA foi 198% maior (37,63 pg/mL x 12,61 pg/mL) e na veia foi 13% menor (15,37 pg/mL x 17,60 pg/mL). Observamos ainda que enquanto antes e depois da Angioplastia em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4) há predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo, em usuários de ARA (Grupo 2.2.3) há predomínio da degradação apenas antes do procedimento, ocorrendo predomínio da formação após o mesmo.

A Alamandina parece sofrer maiores alterações em veias de usuários de iECA cujo Cateterismo não apontou algum grau de lesão, quando comparada a pacientes sem doença coronária que usaram Beta Bloqueador (aumento médio de 164%).

Em usuários de ARA cujo Cateterismo apontou algum grau de lesão (Grupo 1.3.3), quando comparado ao Grupo 1.3.1 (sem medicação e com lesão coronária), não houve alterações relevantes, arteriais ou venosas, nos valores da Alamandina.

Em usuários de ARA submetidos a Angioplastia, quando comparado aos usuários de Beta Bloqueador, usuários de ARA apresentaram um aumento de 198% neste peptídeo na artéria antes da Angioplastia.

No paciente do grupo 1.1.1 (21%), houve predomínio de formação da Alamandina em território pulmonar. Nos grupos 1.1.2 e 1.1.4, observamos predomínio da degradação do peptídeo (18,75% e 9,66%, respectivamente). Nossos resultados sugerem que em pacientes com cateterismo normal o uso de ARA modifica o comportamento do peptídeo em território pulmonar.

O grupo 1.3.1 e o grupo 1.3.3 apresentaram degradação do peptídeo (26%) e (45,75%), respectivamente. O paciente do grupo 1.3.2 apresentou formação de 38% de Alamandina. Esses resultados sugerem que em pacientes com algum grau de doença coronária, o uso de ARA mantém o mesmo comportamento do peptídeo, porém com intensidade diferente daqueles que não usam medicamento. Por outro lado, o único paciente com doença coronária usuário de iECA apresentou comportamento oposto ao daqueles que não usaram medicação, sugerindo

que este fármaco possa alterar o comportamento da Alamandina em território pulmonar em pacientes sem doença coronária.

Pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia, apresentaram predomínio da formação do peptídeo antes e após a mesma, sendo este fenômeno muito discreto após a Angioplastia. Comportamento oposto foi observado entre os usuários de Beta Bloqueador. Nossos resultados sugerem que o uso de medicamentos pode alterar o comportamento da Alamandina antes e após a Angioplastia.

Angiotensina-(1-7)

Temos 1 paciente no Grupo 1.1.1. (sem medicação e Cateterismo normal). Se compararmos o valor encontrado neste paciente com aqueles encontrados em usuários de iECA sem doença coronária, observamos que os valores nesses últimos (Grupo 1.1.2) foram, na artéria 203% maiores (4,04 pg/mL x 1,3318 pg/mL) e na veia 9% menores (3,201 pg/mL x 3,4986 pg/mL) . Além da diferença no valor absoluto, observamos que no Grupo 1.1.1 predominou a degradação do peptídeo, enquanto no Grupo 1.1.2 houve um discreto predomínio da formação.

Se compararmos os pacientes do Grupo 1.1.2 com aqueles do Grupo 1.1.4 (artéria: 4,804 pg/mL e veia: 3,046 pg/mL), observaremos que os valores na artéria do Grupo 1.1.2 foram 16% menores (4,04 pg/mL) e na veia 5% maiores (3,201 pg/mL). Em ambos os Grupos houve o predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo, embora no Grupo 1.1.2 o fenômeno tenha sido mais discreto.

O paciente do Grupo 1.3.2, quando comparado aos pacientes do Grupo 1.3.1 mostrou valor na artéria foi 47% menor (1,166 pg/mL x 2,175 pg/mL) e na veia foi 5% maior (5,998 pg/mL x 5,691 pg/mL). Apesar disso, em ambos os Grupos houve predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo.

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 2,175 pg/mL e veia: 5,691 pg/mL), apresentou valores arteriais (4,592 pg/mL) 111% maiores e valores venosos (1,645 pg/mL) 71% menores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também pareceu aumentar os valores arteriais e diminuir os venosos no caso da Angiotensina-(1-7). Há ainda diferença significativa no valor da Angiotensina-(1-7) encontrada na veia de pacientes sem medicação e com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.1) e entre usuários de ARA que apresentam algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.3). Além disso, no Grupo 1.3.1 houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo e no Grupo 1.3.3 houve predomínio da formação do mesmo.

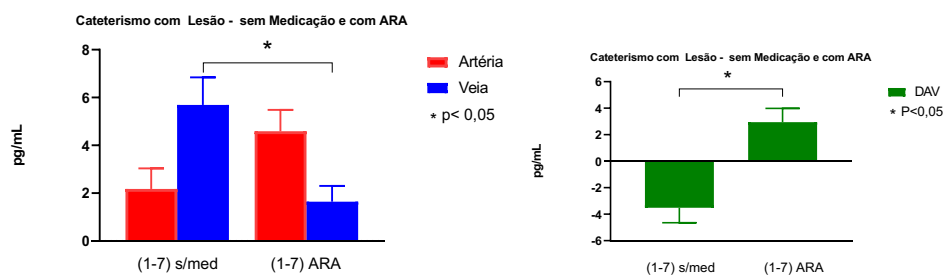


Figura 59: Concentração plasmática e DAV da Angiotensina-(1-7) nos pacientes submetidos a o Cateterismo com Lesão sem medicação e usuários de ARA. A: artéria; V: veia; DAV: diferença artério-venosa. Angiotensina-(1-7): * $p < 0,05$ - Teste T Não Pareado: Veia L sem medicação X Veia L ARA. DAV sem medicação X DAV ARA.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, não tivemos nenhum paciente que não usava medicação e nenhum paciente que usava iECA. Comparando os usuários de ARA (Grupo 2.2.3) com os usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), observamos que o valor na artéria antes da Angioplastia, no Grupo 2.2.3 foi 35% maior (3,624 pg/mL x 2,679 pg/mL), e na veia foi 52% menor (1,749 pg/mL x 3,61 pg/mL). Após a Angioplastia, o valor na artéria de usuários de ARA foi 61% maior (2,861 pg/mL x 1,769 pg/mL) e na veia foi 47% maior (2,746 pg/mL x 1,86 pg/mL). Observamos ainda que enquanto antes e depois da Angioplastia em usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4) houve predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo, em usuários de ARA (Grupo 2.2.3) houve predomínio da formação antes e após o procedimento.

Em usuários de ARA cujo cateterismo apontou algum grau de lesão (Grupo 1.3.3), quando comparado ao Grupo 1.3.1 (sem medicação e com lesão coronária), houve aumento de 111% no valor arterial e 71% no valor venoso, sugerindo que uso de ARA, bem como o grau de doença coronária parecem influenciar os valores arteriais e venosos de Angiotensina-(1-7). Os valores venosos no Grupo 1.3.1 e no Grupo 1.3.3 tiveram diferença significativa ($p < 0,05$).

Em usuários de ARA submetidos a Angioplastia, quando comparado aos usuários de Beta Bloqueador, usuários de ARA apresentam diminuição de 52% no valor encontrado na veia antes do procedimento e aumento de 25% na artéria antes do mesmo, 61% na artéria após o mesmo e 47% na veia após o mesmo, sugerindo que o uso de ARA, quando comparado ao uso de Beta Bloqueador parece afetar o valor absoluto e também o comportamento deste peptídeo antes e depois da Angioplastia.

Os pacientes do grupo 1.1.2, usuários de iECA com cateterismo normal, apresentaram predomínio de formação do peptídeo em território pulmonar, oposto do único paciente sem medicação com cateterismo normal (grupo 1.1.1), em que predominou a degradação da

Angiotensina-(1-7) em território pulmonar. Esse resultado sugere que o uso de iECA em pacientes com cateterismo normal altera o comportamento da Angiotensina-(1-7).

O grupo 1.3.1 apresentou predomínio de degradação do peptídeo, enquanto o grupo 1.3.3 apresentou predomínio da formação de Angio-(1-7) em território pulmonar. o único paciente usuário de iECA com cateterismo com lesão apresentou predomínio da degradação do peptídeo em território pulmonar. Nossos resultados sugerem que em pacientes com algum grau de doença coronária o uso de ARA, mas não o de iECA afeta o comportamento da Angiotensina -(1-7) em território pulmonar.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, usuários de ARA ou de Beta Bloqueador, há predomínio da formação do peptídeo em território pulmonar. Esses resultados sugerem que o uso de medicamentos não altera o comportamento da Angiotensina-(1-7) em território pulmonar antes e após a Angioplastia.

A relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II, a qual sugere a atividade da ECA2, apresentou valor de 0,36 no paciente do grupo 1.1.1, valor que foi menor que aquele do grupo 1.1.2 (1,453), sugerindo que a proteção do iECA também pode ser através do aumento da atividade da ECA2.

O grupo 1.3.1 apresentou valor menor desta relação que o grupo 1.3.1, sugerindo que a proteção do ARA também pode ser através da maior atividade da ECA2. Em contrapartida, o único paciente com cateterismo alterado usuário de iECA teve um valor de Angio-(1-7)/Angio II pouco maior que o paciente do grupo 1.1.1 (0,36) e menor que aquele do grupo 1.3.1, sugerindo que em pacientes com algum grau de doença coronária, a proteção do iECA não teria como mecanismo aumento da atividade da ECA2.

Entre os usuários de ARA submetidos a Angioplastia, nossos resultados sugerem que a atividade da ECA2 diminui após o procedimento, oposto do que ocorre com os usuários de Beta Bloqueador. Tais resultados sugerem que após a Angioplastia, a proteção oferecida pelo Beta Bloqueador pode ser também através do aumento da ECA2.

Em pacientes com doença coronária avançada submetidos ao cateterismo, o ARA parece afetar mais a atividade da ECA2 que o iECA.

Angiotensina I

Os pacientes do Grupo 1.1.2, quando comparado ao paciente do Grupo 1.1.1 mostram valores na artéria foi 680% maior (44,82 pg/mL x 5,7477 pg/mL) e na veia foi 168% maior (17,82 pg/mL x 6,64 pg/mL). O paciente do Grupo 1.1.1 apresentou discreta predominância da

degradação sobre a formação do peptídeo, enquanto os pacientes do Grupo 1.1.2 apresentaram predomínio da formação do mesmo.

Se compararmos os pacientes do Grupo 1.1.2 com aqueles do Grupo 1.1.4 (artéria: 10,52 pg/mL e veia: 6,956 pg/mL), observaremos que os valores na artéria do Grupo 1.1.2 foram 326% maiores (44,82 pg/mL) e na veia 156% maiores (17,82 pg/mL). Em ambos os Grupos houve o predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo, embora no Grupo 1.1.4 o fenômeno tenha sido mais discreto.

O paciente do Grupo 1.3.2, quando comparado aos pacientes do Grupo 1.3.1 mostrou valor na artéria foi 546% maior (74,64 pg/mL x 11,55 pg/mL) e na veia foi 584% maior (29,65 pg/mL x 4,332 pg/mL). Apesar disso, em ambos os Grupos houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo.

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 11,55 pg/mL e veia: 4,332 pg/mL), apresentou valores arteriais (36,19 pg/mL) 213% maiores e valores venosos (25,66 pg/mL) 492% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA também pareceu aumentar os valores arteriais e venosos no caso da Angiotensina I. Em ambos os Grupos houve predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, não tivemos nenhum paciente que não usava medicação e nenhum paciente que usava iECA. Comparando os usuários de ARA (Grupo 2.2.3) com os usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), observamos que o valor na artéria antes da Angioplastia, no Grupo 2.2.3 foi 111% maior (49,52 pg/mL x 23,43 pg/mL), e na veia foi 115% maior (38,28 pg/mL x 17,74 pg/mL). Após a Angioplastia, o valor na artéria de usuários de ARA foi 65% maior (32,42 pg/mL x 19,59 pg/mL) e na veia foi 4% maior (25,97 pg/mL x 24,66 pg/mL). Nos usuários de ARA submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.3), houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar antes e após a Angioplastia. Em usuários de Beta Bloqueador também submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4) houve predomínio da formação antes e da degradação pulmonar do peptídeo após a mesma.

Nossos dados sugerem que usuários de ARA, independente do grau de doença coronária, apresentam aumento dos valores arteriais e venosos deste peptídeo quando comparados a pacientes que não usam medicação (iECA, ARA ou Beta Bloqueador).

Quando comparamos os valores de Angiotensina I entre usuários de ARA e usuários de Beta Bloqueador que foram submetidos a Angioplastia, observamos que os usuários de ARA apresentaram valores absolutos superiores na artéria e veia, antes e após a Angioplastia, sendo que apenas na veia após a Angioplastia esta diferença não foi pronunciada (4%).

O grau de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II no paciente do grupo 1.1.1 foi 55%. O grupo 1.1.2 apresentou um valor de 10%, sugerindo a efetividade do uso do iECA.

O grupo 1.3.1. apresentou um valor médio de 60% e um paciente com uma taxa de conversão de 600%, que pode ser explicada por outra fonte de Angiotensina II, como a Angio-(1-12). Nossos resultados sugerem que o grau de doença coronária afeta pouco a taxa de conversão de Angio I em Angio II.

O grupo 1.3.3 apresentou taxa de conversão de 42,5%, talvez devido a um feedback negativo devido ao acúmulo da Angio II. O paciente do grupo 1.3.2 apresentou uma taxa de conversão de 38,25%, sugerindo efetividade do uso do iECA, embora menor que nos pacientes com resultado de cateterismo normal.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, entre os usuários de ARA ocorreu a redução da taxa de formação da Angiotensina II após o procedimento, oposto do que ocorreu entre os usuários de Beta Bloqueador.

Nos pacientes com cateterismo com algum grau de lesão, o uso de ARA diminui a taxa de conversão da Angio I em Angio II quando comparada ao grupo com lesão e sem medicação. Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, o uso de ARA diminui a conversão de Angio I em Angio II após o procedimento, podendo esta ser uma das suas vias de proteção.

Angiotensina II

Os pacientes do Grupo 1.1.2, quando comparados ao paciente do Grupo 1.1.1 mostraram valores na artéria 8% menor (3,367 pg/mL x 3,6652 pg/mL) e na veia 10% menor (2,862 pg/mL x 3,1658 pg/mL). Apesar da diferença em números absolutos houve discreta predominância da formação sobre a degradação do peptídeo em ambos os Grupos.

Se compararmos os pacientes do Grupo 1.1.2 com aqueles do Grupo 1.1.4 (artéria: 2,86 pg/mL e veia: 2,955 pg/mL), observaremos que os valores na artéria do Grupo 1.1.2 foram 17% maiores (3,367 pg/mL) e na veia 3% menores (2,862 pg/mL). No Grupo 1.1.2 houve discreto domínio da formação do peptídeo, enquanto no Grupo 1.1.4 podemos dizer que formação e degradação da Angiotensina II se equilibraram.

O paciente do Grupo 1.3.2, quando comparados aos pacientes do Grupo 1.3.1 mostrou valor na artéria 24% menor (2,999 pg/mL x 3,943 pg/mL) e na veia 19% maior (2,458 pg/mL x 2,055 pg/mL). Em ambos os Grupos houve domínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, embora no Grupo 1.3.2 a mesma ocorra de forma mais discreta.

O Grupo 1.3.3, quando comparado ao Grupo 1.3.1 (artéria: 3,943 pg/mL e veia: 2,055 pg/mL), apresentou valores arteriais (6,477 pg/mL) 64% maiores e valores venosos (4,644

pg/mL) 125% maiores. Em portadores de algum grau de doença coronária o uso de ARA pareceu aumentar os valores arteriais e venosos no caso da Angiotensina II. Em ambos os Grupos houve predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, não tivemos nenhum paciente que não usava medicação e nenhum paciente que usava iECA. Comparando os usuários de ARA (Grupo 2.2.3) com os usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), observamos que o valor na artéria antes da Angioplastia, no Grupo 2.2.3 foi 127% maior (7,039 pg/mL x 3,096 pg/mL), e na veia foi 38% maior (4,561 pg/mL x 3,304 pg/mL). Após a Angioplastia, o valor na artéria de usuários de ARA foi 76% maior (4,507 pg/mL x 2,56 pg/mL) e na veia foi 3% maior (4,536 pg/mL x 4,415 pg/mL). Nos usuários de ARA submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.3), houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar antes da Angioplastia e da formação após a mesma. Em usuários de Beta Bloqueador também submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4) houve predomínio da degradação pulmonar antes e após a mesma.

Nossos dados sugerem que usuários de iECA sem doença coronária tem valores discretamente maiores arteriais e menores venosos de Angiotensina II quando comparados aos pacientes sem doença coronária e usuários de Beta Bloqueador.

Usuários de ARA com algum grau de doença (Grupo 1.3.3) coronária apresentaram valores arteriais e venosos superiores aos dos pacientes com algum grau de lesão sem medicação (Grupo 1.3.1).

Pacientes submetidos a Angioplastia e usuários de ARA (Grupo 2.2.3) tiveram maiores valores de Angiotensina II na artéria e veia, antes e após a Angioplastia quando comparados àqueles do Grupo 2.2.4 (usuários de Beta Bloqueador submetidos a Angioplastia).

A **Alamandina** pareceu sofrer maiores alterações em seu valor absoluto quando os pacientes usavam iECA. O uso de ARA também levou a alterações nos valores absolutos deste peptídeo, porém menos pronunciadas.

A **Angiotensina-(1-7)** pareceu sofrer maiores alterações no seu valor absoluto entre os usuários de ARA.

Nossos dados sugerem que comparados a pacientes que não usam medicamentos ou a usuários de Beta Bloqueador, os valores absolutos arteriais e venosos de **Angiotensina I** são superiores em usuários de ARA.

A **Angiotensina II** parece sofrer maiores alterações em seu valor absoluto em usuários de ARA.

Em suma, o uso de ARA altera mais o valor absoluto de todos os peptídeos estudados, exceto a Alamandina.

6.85. O bloqueio beta adrenérgico afeta as Angiotensinas?

Temos 3 Grupos de pacientes usuários de Beta Bloqueador: sem doença coronária submetido ao Cateterismo (Grupo 1.1.4), com doença coronária submetido ao Cateterismo (Grupo 1.3.4) e submetido a Angioplastia (Grupo 2.2.4).

Alamandina

Um paciente apresentou Cateterismo normal sem uso de medicações (artéria: 19,5707 pg/mL e veia 15,6604 pg/mL). Ao compararmos os valores da Alamandina deste paciente com aqueles encontrados no Grupo 1.1.4 (artéria: 10,48 pg/mL, 47% menor e veia: 9,429 pg/mL, 40% menor), observamos que os valores absolutos da Alamandina foram menores entre os usuários de Beta-Bloqueador que o encontrado no paciente sem medicação com Cateterismo normal, porém essa comparação é limitada por se tratar de um único paciente. Da mesma forma que no paciente que não usa medicação, parece haver um predomínio da formação sobre a degradação do peptídeo.

O Grupo 1.3.1 (sem medicações e cateterismo com lesão + 1º. tempo da Angioplastia) apresentou valores médios de 12,33 pg/mL na artéria e de 19,10 pg/mL na veia. O Grupo 1.3.4 (usuários de Beta Bloqueador e cateterismo com lesão + 1º. tempo da Angioplastia) apresentou na artéria valor de 15,72 pg/mL (27% maior) e na veia de 16,61 pg/mL (13% menor). Embora em ambos os Grupos há predomínio da degradação pulmonar, ainda que discreto no Grupo 1.3.4, houve alteração do valor absoluto da Alamandina, tanto na artéria quanto na veia de usuários de Beta Bloqueador que tem algum grau de doença coronária, quando comparado a pacientes com doença coronária porém sem uso de medicação.

O Grupo 2.2.4 apresenta valores absolutos arteriais e venosos antes da Angioplastia, maiores do que os pacientes do Grupo 1.3.4. Porém, após a Angioplastia, apesar de haver diminuição do valor arterial e venoso, o valor venoso ainda permanece superior àquele encontrado no Grupo 1.3.4.

No Grupo 1.3.4 e no Grupo 2.2.4, antes e após a Angioplastia, há predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, porém, no Grupo 1.3.4 esse fenômeno ocorre de forma muito discreta.

O paciente com cateterismo normal e sem medicação apresentou predomínio de formação de Alamandina em território pulmonar e os pacientes usuários de Beta Bloqueador apresentaram predomínio de degradação deste peptídeo em território pulmonar.

O grupo 1.3.1 apresentou degradação deste peptídeo e o grupo 1.3.4 apresentou discreta formação do mesmo em território pulmonar.

No grupo 2.2.4, ocorre predomínio da degradação deste peptídeo antes e após a Angioplastia, porém o fenômeno é mais discreto antes da mesma.

Em nosso estudo observamos que independente do grau de doença coronária, todos os usuários de Beta Bloqueador apresentaram predomínio de degradação da Alamandina em território pulmonar.

Angiotensina-(1-7)

Os pacientes do Grupo 1.1.4, quando comparados ao paciente do Grupo 1.1.1 (artéria: 1,3318 pg/mL e veia: 3,4986 pg/mL) mostraram valores na artéria 260% maiores (4,804 pg/mL) e na veia 14% menores (3,046 pg/mL). O paciente do Grupo 1.1.1 mostrou predomínio da degradação pulmonar e os pacientes do Grupo 1.1.4 mostraram predomínio da formação.

Os pacientes do Grupo 1.3.4, quando comparados aos pacientes do Grupo 1.3.1 (artéria: 2,175 pg/mL e veia: 5,691 pg/mL) mostraram que o valor na artéria foi 148% maior (5,403 pg/mL) e na veia foi 46% menor (3,094 pg/mL). Nos pacientes do Grupo 1.3.1 houve predomínio da degradação pulmonar e nos do Grupo 1.3.4 houve predomínio da formação deste peptídeo.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4), a Angiotensina-(1-7) apresentou valores superiores, tanto arteriais quanto venosos, antes do procedimento. A degradação pulmonar do peptídeo foi discretamente superior a formação antes e após a Angioplastia.

O paciente do grupo 1.1.1 apresenta predomínio da degradação de Angio-(1-7), enquanto os pacientes do grupo 1.1.4 apresentam predomínio de formação do peptídeo em território pulmonar.

O grupo 1.3.1 apresenta predomínio de degradação do peptídeo em território pulmonar e o grupo 1.3.3 apresenta predomínio de formação.

Os pacientes do grupo 2.2.4 apresentam predomínio de formação do peptídeo em território pulmonar, antes e após a Angioplastia.

Em nosso estudo, independente do grau de doença coronária, usuários de Beta Bloqueador apresentam predomínio de formação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar.

A relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II, que mostra a atividade da ECA2, foi menor no pacientes que teve cateterismo normal e não usava medicação quando comparada ao grupo 1.1.4.

O mesmo comportamento foi observado entre o grupo 1.3.1 e 1.3.4, ou seja, a relação foi maior entre os usuários de Beta Bloqueador.

O grupo 2.2.4 apresentou uma alta taxa relação Angio-(1-7)/Angio II antes e após a Angioplastia, mas principalmente após, sugerindo um efeito protetor após a mesma através do aumento da atividade da ECA2.

Usuários de Beta Bloqueador, independente do grau de doença coronária, apresentam maior atividade da ECA2 e esta ainda aumenta após a Angioplastia.

Angiotensina I

Os pacientes do Grupo 1.1.4, quando comparados ao paciente do Grupo 1.1.1 (artéria: 5,7477 pg/mL e veia: 6,64 pg/mL) mostraram valores na artéria 83% maiores (10,52 pg/mL) e na veia 4% maiores (6,956 pg/mL). O paciente do Grupo 1.1.1 mostrou predomínio da degradação pulmonar e os pacientes do Grupo 1.1.4 mostraram predomínio da formação.

Os pacientes do Grupo 1.3.4, quando comparados aos pacientes do Grupo 1.3.1 (artéria: 11,55 pg/mL e veia: 4,332 pg/mL) mostraram que o valor na artéria foi 142% maior (27,98 pg/mL) e na veia 292% maior (17,02 pg/mL). Em ambos os Grupos houve predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4), a Angiotensina I apresentou valor superior na artéria antes da Angioplastia. Porém após a mesma o valor superior foi o valor venoso. Neste Grupo, houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo antes da Angioplastia e da formação após a mesma.

A taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II no paciente com cateterismo normal e sem medicação é maior que aquela encontrada no grupo 1.1.4.

Observamos o mesmo fenômeno entre os grupos 1.3.1 e 1.3.4, ou seja, menor taxa de conversão de Angio I em Angio II nos usuários de Beta Bloqueador.

No grupo 2.2.4, a taxa de conversão de Angio I em Angio II, antes e após a Angioplastia, é menor que aquela observada no paciente 1.1.1, porém essa conversão aumenta após o procedimento.

Em todos os pacientes usuários de Beta Bloqueador, a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II foi menor que 50%, porém após a Angioplastia, ocorre aumento de formação da Angio II, embora esse valor não atinja 50%.

Angiotensina II

Os pacientes do Grupo 1.1.4, quando comparados ao paciente do Grupo 1.1.1 (artéria: 3,6652 pg/mL e veia: 3,1658 pg/mL) mostraram valores na artéria 22% menores (2,86 pg/mL) e na veia 6% menores (2,955 pg/mL). O paciente do Grupo 1.1.1 mostrou predomínio da degradação pulmonar e os pacientes do Grupo 1.1.4 mostraram um equilíbrio entre degradação pulmonar e formação.

Os pacientes do Grupo 1.3.4, quando comparados aos pacientes do Grupo 1.3.1 (artéria: 3,943 pg/mL e veia: 2,055 pg/mL) mostraram que o valor na artéria foi 4% menor (3,802 pg/mL) e na veia foi 84% maior (3,79 pg/mL). Nos pacientes do Grupo 1.3.1 houve predomínio da formação e nos do Grupo 1.3.4 houve um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4), a Angiotensina I apresentou valor superior na artéria antes da Angioplastia. Porém após a mesma o valor superior foi o valor venoso. Em ambos os Grupos houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo sobre a formação antes e após a Angioplastia.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia (Grupo 2.2.4), a Angiotensina II apresentou valores superiores, tanto arteriais quanto venosos, antes do procedimento. A degradação pulmonar do peptídeo foi discretamente superior a formação antes e após a Angioplastia.

A **Alamandina** parece apresentar valores absolutos menores em pacientes usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo cujo resultado foi normal. O inverso parece ocorrer na artéria de pacientes usuários de Beta Bloqueador quando o Cateterismo sugere algum grau de doença coronária.

Nos pacientes submetidos ao Cateterismo, independente do resultado do mesmo, a **Angiotensina-(1-7)** apresentou valores arteriais superiores em usuários de Beta Bloqueador, se comparados a pacientes que não utilizam medicação.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo, usuários de Beta Bloqueador apresentaram valores de **Angiotensina I** arteriais e venosos superiores, principalmente se o paciente apresentou algum grau de doença coronária, quando comparado a pacientes que não usam medicações.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo cujo resultado foi normal, o Beta Bloqueador parece diminuir os valores arteriais e venosos de Angiotensina II. Em pacientes cujo Cateterismo apresentou algum grau de doença coronária, o uso de Beta Bloqueador aumentou os valores arteriais, porém diminuiu os valores venosos.

A Angioplastia pareceu diminuir os valores absolutos de **Alamandina** e **Angiotensina-(1-7)** em usuários de Beta-Bloqueador. Em contra partida, nestes pacientes, a **Angiotensina I** e

a **Angiotensina II** tiveram seus valores arteriais diminuídos após a Angioplastia e seus valores venosos aumentados após a mesma. Todos os peptídeos apresentaram predomínio da degradação pulmonar sobre a formação, antes e após a Angioplastia.

6.86. Como o beta bloqueio afeta as Angiotensinas quando comparado ao uso de iECA e ARA?

Alamandina

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com resultado normal e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.1.4), os valores arteriais e venosos foram maiores que o dos usuários de iECA e resultado de Cateterismo normal (Grupo 1.1.2). Não temos pacientes usuários de ARA com Cateterismo normal. Entre os usuários de Beta Bloqueador predominou a formação do peptídeo e entre usuários de iECA predominou a degradação pulmonar do mesmo.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com algum grau de doença coronária e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.3.4), os valores arteriais foram maiores que aqueles encontrados entre os pacientes com algum grau de doença coronária e uso de ARA (Grupo 1.3.3). O inverso ocorreu com os valores venosos. Ambos os Grupos apresentaram predomínio da degradação pulmonar sobre a formação do peptídeo, porém este fenômeno foi mais proeminente no Grupo 1.3.3. O único paciente usuário de iECA com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.2) apresentou o maior valor arterial e o menor valor venoso, (comparado aos Grupos 1.3.3 e 1.3.4) com predomínio da formação sobre a degradação pulmonar da Alamandina.

Em pacientes submetidos a Angioplastia, o valor arterial antes da mesma é maior entre usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), quando comparado a usuários de ARA (Grupo 2.2.3). Ocorreu o inverso após o procedimento, ou seja, o maior valor arterial ocorre entre os usuários de ARA. Os valores venosos são menores nos usuários de Beta Bloqueador antes do procedimento e maiores após a Angioplastia, quando comparado aos usuários de ARA. Em ambos os Grupos ocorreu predomínio da degradação pulmonar sobre a formação antes da Angioplastia, porém após a mesma, usuários de Beta Bloqueador mantiveram predomínio da degradação pulmonar e usuários de ARA mantiveram predomínio da formação.

O uso de Beta Bloqueador pareceu diminuir os valores absolutos de Alamandina em pacientes submetidos ao Cateterismo, independente do resultado, quando comparado ao uso de iECA e ARA. O comportamento do peptídeo, dependeu também do grau de doença coronária.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, comparando os Grupos 2.2.4 e 2.2.3, observamos que o comportamento do peptídeo foi o mesmo em ambos (predomínio da degradação pulmonar antes e da formação após o procedimento), porém usuários de Beta Bloqueador apresentaram maior valor arterial antes da Angioplastia e maior valor venoso após a mesma, ocorrendo o inverso com os usuários de ARA.

Tabela 82: concentração plasmática de Alamandina em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)

	Artéria 1	Veia 1	Artéria 2	Veia 2
Grupo 1.1.2	16,42 pg/mL	22,94 pg/mL	-	-
Grupo 1.1.4	10,48 pg/mL	9,429 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.2	19,66 pg/mL	14,16 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.3	12 pg/mL	19,89 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.4	15,72 pg/mL	16,61 pg/mL	-	-
Grupo 2.2.3	15,24 pg/mL	25,09 pg/mL	37,63 pg/mL	15,37 pg/mL
Grupo 2.2.4	20,13 pg/mL	23,68 pg/mL	12,61 pg/mL	17,60 pg/mL

Artéria 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Veia 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Artéria 2: após a Angioplastia

Veia 2: após a Angioplastia

Quando a degradação da Alamandina é avaliada dividindo -se o valor na artéria pela valor na veia e multiplicando o resultado por 100, observamos entre os pacientes com resultado de cateterismo normal que o paciente sem medicação forma Alamandina em território pulmonar, enquanto os usuários de iECA e Beta Bloqueador degradam o peptídeo em território pulmonar.

Os pacientes que apresentaram algum grau de doença coronária, o grupo 1.3.1 e o grupo 1.3.3 apresentaram predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, o paciente do grupo 1.3.2 e o grupo 1.3.4 apresentaram predomínio de formação do peptídeo, embora o grupo 1.3.4 o faça de forma bem discreta.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, o grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação do peptídeo antes e após o procedimento, embora esta tenha ocorrido de forma discreta após o mesmo. O grupo 2.2.4 apresentou predomínio da degradação da Alamandina em território pulmonar, antes e após a Angioplastia, porém este fenômeno ocorreu de forma muito discreta antes do procedimento.

Entre os pacientes submetidos ao cateterismo, o grau de doença coronária afeta o comportamento da Alamandina entre os usuários de iECA e de Beta Bloqueador.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, o uso de ARA e de Beta Bloqueador afeta de forma diferente a Alamandina.

Angiotensina-(1-7)

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com resultado normal e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.1.4), os valores arteriais foram maiores que o dos usuários de iECA e

resultado de Cateterismo normal (Grupo 1.1.2) Ocorreu o inverso com os valores venosos. Não tivemos pacientes usuários de ARA com Cateterismo normal. Entre os usuários de Beta Bloqueador e de iECA predominou a formação do peptídeo sobre a degradação pulmonar do mesmo.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com algum grau de doença coronária e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.3.4), os valores arteriais e venosos foram maiores que aqueles encontrados entre os pacientes com algum grau de doença coronária e uso de ARA (Grupo 1.3.3). Ambos os Grupos apresentaram predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo. O único paciente usuário de iECA com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.2) apresentou o menor valor arterial e o maior valor venoso, (comparado aos Grupos 1.3.3 e 1.3.4) com predomínio da degradação pulmonar sobre a formação da Angiotensina-(1-7).

Em pacientes submetidos a Angioplastia, o valor arterial antes e após a mesma foi menor entre usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), quando comparado a usuários de ARA (Grupo 2.2.3). Os valores venosos foram maiores nos usuários de Beta Bloqueador antes do procedimento e menores após a Angioplastia, quando comparados aos usuários de ARA. O Grupo 2.2.4 apresentou predomínio discreto da degradação pulmonar sobre a formação antes e após a Angioplastia. O Grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação antes e após a Angioplastia, embora após o fazisse de forma mais discreta.

O uso de Beta Bloqueador pareceu aumentar os valores absolutos arteriais de Angiotensina-(1-7) em pacientes submetidos ao Cateterismo, independente do resultado, quando comparado ao uso de iECA e ARA. Os valores venosos de usuários de Beta Bloqueador assumiram um valor intermediário entre os de usuários de iECA e usuários de ARA. Ocorreu predomínio da formação em todos os usuários de Beta Bloqueador, independente do grau de doença coronária. Esse comportamento não foi observado apenas no paciente do Grupo 1.1.2, que apresentou predomínio da degradação pulmonar do peptídeo.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, comparando os Grupos 2.2.4 e 2.2.3, observamos que ocorre predomínio da degradação pulmonar antes e após a Angioplastia no Grupo 2.2.4. No Grupo 2.2.3, ocorreu predomínio da formação antes e após a Angioplastia. Usuários de Beta Bloqueador apresentaram menor valor arterial antes e após a Angioplastia. Apresentaram também menor valor venoso após a mesma.

No Grupo 2.2.4, comportamento do peptídeo foi o mesmo em ambos (predomínio da degradação pulmonar antes e da formação após o procedimento), porém usuários de Beta Bloqueador apresentaram maior valor arterial antes da Angioplastia e maior valor venoso após a mesma, ocorrendo o inverso com os usuários de ARA.

Tabela 83: concentração plasmática de Angiotensina-(1-7) em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)

	Artéria 1	Veia 1	Artéria 2	Veia 2
Grupo 1.1.2	4,04 pg/mL	3,201 pg/mL	-	-
Grupo 1.1.4	4,804 pg/mL	3,046 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.2	1,166 pg/mL	5,998 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.3	4,592 pg/mL	1,645 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.4	5,403 pg/mL	3,094 pg/mL	-	-
Grupo 2.2.3	3,624 pg/mL	1,749 pg/mL	2,861 pg/mL	2,746 pg/mL
Grupo 2.2.4	2,679 pg/mL	3,61 pg/mL	1,769 pg/mL	1,86 pg/mL

Artéria 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Veia 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Artéria 2: após a Angioplastia

Veia 2: após a Angioplastia

Aplicando-se para a Angiotensina-(1-7) o mesmo raciocínio aplicado a Alamandina, ou seja, calculando-se o grau de degradação ou formação em território pulmonar dividindo o valor na artéria pelo valor na veia e multiplicando o resultado por 100, observamos que enquanto o paciente do grupo 1.1.1 degrada o peptídeo em território pulmonar, os pacientes dos grupos 1.1.2 e 1.1.4 formam o mesmo.

Entre os pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de doença coronária, o paciente do grupo 1.3.1 e o grupo 1.3.2 apresentaram predomínio da degradação em território pulmonar de Angiotensina-(1-7). Por outro lado, os grupos 1.3.3 e 1.3.4 apresentaram predomínio de formação do mesmo em território pulmonar.

Os grupos 2.2.3 e 2.2.4 apresentaram predomínio de formação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar, antes e após a Angioplastia.

A influência do ieca no comportamento do peptídeo depende do grau de doença coronária, diferente do que ocorre com o Beta Bloqueador, cujos usuários, independente do grau de doença coronária, sempre apresentam predomínio de formação de Angiotensina-(1-7) em território pulmonar.

A relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II, que mostra a atividade da ECA2, foi maior entre os pacientes do grupo 1.1.4. Também foi alta no grupo 1.1.2, mas menor que no grupo 1.1.4. No paciente do grupo 1.1.1, esta relação foi de 0,36. Entre pacientes com cateterismo normal, o beta bloqueador otimiza mais a atividade da ECA2 que o iECA.

Entre os pacientes com algum grau de doença coronária, os usuários de ARA (grupo 1.3.3) e os usuários de Beta Bloqueador (grupo 1.3.4) tiveram maiores relações Angio-(1-7)/Angio II do que os pacientes do grupo 1.3.1. Novamente, o maior valor foi aquele encontrado entre os usuários de Beta Bloqueador.

Diferente do que ocorreu entre os pacientes com cateterismo normal, o usuário de iECA com cateterismo com lesão apresentou o valor dessa relação pouco acima daquela encontrada no paciente do grupo 1.1.1, sugerindo que em pacientes com algum grau de coronariopatia o iECA não interfere muito na atividade da ECA2.

Os pacientes do grupo 2.2.3 apresentaram a relação Angio-(1-7)/Angio II maior antes da Angioplastia que após a mesma. O oposto ocorreu com o grupo 2.2.4. observamos ainda que os valores absolutos ocorridos no grupo 2.2.4 foram maiores que aqueles observados no grupo 2.2.3, sugerindo que o Beta Bloqueador favorece mais a atividade da ECA2 após a Angioplastia que o ARA. Antes da Angioplastia, o valor dessa relação é discretamente maior entre os usuários de ARA.

Angiotensina I

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com resultado normal e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.1.4), os valores arteriais e venosos foram maiores que o dos usuários de iECA e resultado de Cateterismo normal (Grupo 1.1.2). Não tivemos pacientes usuários de ARA com Cateterismo normal. Em ambos os Grupos predominou a formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo, porém o fenômeno foi mais proeminente no Grupo 1.1.2.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com algum grau de doença coronária e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.3.4), os valores arteriais e venosos foram menores que aqueles encontrados entre os pacientes com algum grau de doença coronária e uso de ARA (Grupo 1.3.3). Ambos os Grupos apresentaram predomínio da formação sobre a degradação pulmonar do peptídeo. O único paciente usuário de iECA com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.2) apresentou o maior valor arterial e venoso, (comparado aos Grupos 1.3.3 e 1.3.4) com predomínio da formação sobre a degradação pulmonar da Angiotensina I.

Em pacientes submetidos a Angioplastia, os valores arteriais e venosos, antes e após a mesma foram menores nos usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), quando comparado a usuários de ARA (Grupo 2.2.3). O Grupo 2.2.4 apresentou predomínio da formação antes da Angioplastia e da degradação pulmonar após a mesma. O Grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação antes e após a Angioplastia.

O uso de Beta Bloqueador pareceu diminuir os valores absolutos de Angiotensina I em pacientes submetidos ao Cateterismo, independente do resultado, quando comparado ao uso de iECA e ARA. Porém o peptídeo manteve o mesmo comportamento em todos os Grupos, com predomínio da formação sobre a degradação pulmonar.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, comparando os Grupos 2.2.4 e 2.2.3, observamos que os valores absolutos arteriais e venosos, antes e após o procedimento foram menores no Grupo 2.2.4. Houve predomínio da formação antes e da degradação pulmonar após a Angioplastia no Grupo 2.2.4. O Grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação antes e após a Angioplastia.

Nossos dados sugerem que além de alterar o valor absoluto do peptídeo o uso de Beta Bloqueador alterou o comportamento do mesmo após a Angioplastia.

Tabela 84: concentração plasmática de Angiotensina I em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)

	Artéria 1	Veia 1	Artéria 2	Veia 2
Grupo 1.1.2	44,82 pg/mL	17,82 pg/mL	-	-
Grupo 1.1.4	10,52 pg/mL	6,956 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.2	74,64 pg/mL	29,65 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.3	36,19 pg/mL	25,66 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.4	27,98 pg/mL	17,02 pg/mL	-	-
Grupo 2.2.3	49,52 pg/mL	38,28 pg/mL	32,42 pg/mL	25,97 pg/mL
Grupo 2.2.4	23,43 pg/mL	17,74 pg/mL	19,59 pg/mL	24,66 pg/mL

Artéria 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Veia 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Artéria 2: após a Angioplastia

Veia 2: após a Angioplastia

A taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II no paciente do grupo 1.1.1 foi de 55%. Maior que nos pacientes dos grupos 1.1.2 e 1.1.4. A menor taxa de conversão foi observada entre os usuários de iECA (grupo 1.1.2). Nossos resultados sugerem que em pacientes com cateterismo normal, tanto o uso de iECA quanto o de Beta Bloqueador diminui a taxa de conversão de Angio I em Angio II, porém esse efeito foi mais pronunciado nos usuários de iECA.

Nos pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, a taxa de conversão entre os usuários de ARA, Beta Bloqueador e o usuário de iECA foram menores do que aquela encontrada no grupo 1.3.1. Porém, diferente do observado no grupo 1.1.2, o valor de conversão de Angio I em Angio II foi de apenas 10%, sugerindo maior efetividade do iECA em portadores de doença coronária mais avançada. Novamente a menor taxa de conversão foi apresentada pelo usuário de iECA, seguida pelos usuários de Beta Bloqueador e finalmente pelos usuários de ARA.

O grupo 2.2.3 apresentou menor valor absoluto de conversão de Angio I em Angio II antes e após o procedimento, e essa conversão diminuiu após a Angioplastia.

O grupo 2.2.4 apresentou uma taxa de conversão de Angio I em Angio II maior que o grupo 2.2.3 e esta aumentou após a Angioplastia.

O fármaco mais eficiente em reduzir a taxa de conversão de Angio I em Angio II é o iECA, que parece ser ainda mais efetivo em doença coronária mais avançada. Na ausência do iECA, o ARA mostrou ser mais eficiente neste quesito do que o Beta Bloqueador.

Angiotensina II

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com resultado normal e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.1.4), os valores arteriais foram maiores que o dos usuários de iECA e

resultado de Cateterismo normal (Grupo 1.1.2). Ocorreu o inverso com os valores venosos. Não tivemos pacientes usuários de ARA com Cateterismo normal. Entre os usuários de Beta Bloqueador houve praticamente um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar do peptídeo, e entre usuários de iECA houve um predomínio discreto da formação sobre a degradação pulmonar do mesmo.

Em pacientes submetidos ao Cateterismo com algum grau de doença coronária e uso de Beta Bloqueador (Grupo 1.3.4), os valores arteriais e venosos foram menores que aqueles encontrados entre os pacientes com algum grau de doença coronária e uso de ARA (Grupo 1.3.3). O Grupo 1.3.4 apresentou praticamente um equilíbrio entre a degradação pulmonar e a formação. O Grupo 1.3.3 apresentou predomínio da formação sobre a degradação pulmonar. O único paciente usuário de iECA com algum grau de doença coronária (Grupo 1.3.2) apresentou o menor valor arterial e venoso, (comparado aos Grupos 1.3.3 e 1.3.4) com discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar da Angiotensina II.

Em pacientes submetidos a Angioplastia, os valores arteriais e venosos, antes e após a mesma foram menores nos usuários de Beta Bloqueador (Grupo 2.2.4), quando comparados a usuários de ARA (Grupo 2.2.3). O Grupo 2.2.4 apresentou predomínio da degradação pulmonar sobre a formação antes e após a Angioplastia. O Grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação antes da Angioplastia e um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar após a mesma.

Tabela 85: concentração plasmática de Angiotensina II em usuários de iECA, ARA e Beta Bloqueador submetidos a Cateterismo e Angioplastia - (valores médios)

	Artéria 1	Veia 1	Artéria 2	Veia 2
Grupo 1.1.2	3,367 pg/mL	2,862 pg/mL	-	-
Grupo 1.1.4	2,86 pg/mL	2,955 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.2	2,999 pg/mL	2,458 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.3	6,477 pg/mL	4,644 pg/mL	-	-
Grupo 1.3.4	3,802 pg/mL	3,79 pg/mL	-	-
Grupo 2.2.3	7,039 pg/mL	4,561 pg/mL	4,507 pg/mL	4,536 pg/mL
Grupo 2.2.4	3,096 pg/mL	3,304 pg/mL	2,56 pg/mL	4,415 pg/mL

Artéria 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Artéria 2: após a Angioplastia

Veia 1: Cateterismo (antes da Angioplastia)

Veia 2: após a Angioplastia

6.87. A isquemia altera o valor absoluto e a DAV dos peptídeos?

Ao compararmos os pacientes do Grupo 1.1 (Cateterismo Normal) com os pacientes do Grupo 1.3 (Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo Angioplastia), observamos que a presença de algum grau de isquemia alterou os valores absolutos principalmente da Alamandina e da Angiotensina I, mas não o comportamento de nenhum peptídeos.

A Alamandina apresentou valores absolutos maiores no Grupo 1.1 que no Grupo 1.3, porém em ambos apresenta predomínio da degradação pulmonar sobre a formação (Grupo 1.1 - DAV: -4,528 pg/mL e Grupo 1.3 - DAV: -3,242 pg/mL).

A Angiotensina I apresentou valores absolutos arteriais maiores no Grupo 1.1 que no Grupo 1.3, e valores venosos discretamente menores no Grupo 1.1 que no Grupo 1.3, porém em ambos apresentou predomínio da formação sobre a degradação pulmonar (Grupo 1.1 - DAV: 21,42 pg/mL e Grupo 1.3 - DAV: 10,88 pg/mL).

A Angiotensina-(1-7) apresentou valores absolutos maiores no Grupo 1.3 que no Grupo 1.1, porém em ambos apresenta predomínio discreto da formação sobre a degradação pulmonar (Grupo 1.1 - DAV: 0,238 pg/mL e Grupo 1.3 - DAV: 0,5669 pg/mL).

A Angiotensina II apresentou valores absolutos maiores no Grupo 1.3 que no Grupo 1.1, porém em ambos apresenta discreto predomínio da formação sobre a degradação pulmonar (Grupo 1.1 - DAV: 0,5040 pg/mL e Grupo 1.3 - DAV: 0,9603 pg/mL).

A isquemia pareceu diminuir os valores arteriais de **Alamandina** e **Angiotensina I** e promover o fenômeno inverso com a **Angiotensina-(1-7)** e a **Angiotensina II**. Quanto aos valores venosos, nossos dados sugerem que a isquemia diminuiu o valor venoso da Alamandina, e em graus variados, aumentou o dos demais peptídeos estudados.

6.88. A isquemia altera o grau de formação/degradação em território pulmonar da Alamandina e da Angiotensina-(1-7)?

Ao compararmos os pacientes do Grupo 1.1 (Cateterismo Normal) com os pacientes do Grupo 1.3 (Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo Angioplastia), observamos que a presença de

algum grau de isquemia não modificou o comportamento da Alamandina nem da Angiotensina-(1-7).

A Alamandina manteve predomínio de degradação em território pulmonar no cateterismo normal e no cateterismo com lesão, porém o fenômeno foi mais proeminente nos pacientes com cateterismo normal.

A Angiotensina-(1-7) manteve predomínio da formação pulmonar em ambos os grupos, porém o fenômeno foi mais intenso nos pacientes com cateterismo com lesão.

6.89. A isquemia altera a relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II?

Em nosso estudo, os pacientes com cateterismo normal (grupo 1.1) apresentaram maior valor de Angio-(1-7)/Angio II do que os pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão, sugerindo que nos pacientes com cateterismo normal a atividade da ECA2 é maior.

6.90. A isquemia altera a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II?

Nos pacientes do grupo 1.3, a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II foi maior que aquela encontrada nos pacientes do grupo 1.1. Pacientes com doença coronária mais avançada apresentam maior quantidade de Angiotensina II. Esta seria uma causa ou consequência da coronariopatia?

6.91. A Angioplastia altera o valor absoluto e a DAV dos peptídeos?

A Angioplastia não alterou apenas o valor absoluto dos peptídeos como também alterou o seu comportamento. Isso ocorreu de forma mais proeminente com a **Alamandina**, que foi o peptídeo que apresentou a maior degradação pulmonar antes da Angioplastia (DAV_1 : -4,95 pg/ml) e a **Angiotensina I**, que apresentou a maior formação antes da Angioplastia (DAV_1 :

9,60 pg/mL). Após a Angioplastia, a Alamandina apresentou a maior formação (DAV_2 : 7,235 pg/mL) e a Angiotensina I a maior degradação pulmonar (DAV_2 : -21,51 pg/mL).

A **Angiotensina-(1-7)** e a **Angiotensina II** sofreram menores alterações com a Angioplastia, sendo que a Angiotensina-(1-7) apresentou discreto predomínio da degradação pulmonar antes do procedimento e praticamente um equilíbrio entre degradação e formação após o mesmo (DAV_1 : -0,5073 pg/mL e DAV_2 : 0,06843 pg/mL). A Angiotensina II apresentou discreto predomínio da formação antes da Angioplastia e da degradação pulmonar após a mesma (DAV_1 : 1,064 pg/mL e DAV_2 : -1,15 pg/mL).

6.92. A Angioplastia alterou o grau de formação/degradação em território pulmonar da Alamandina e da Angiotensina-(1-7)?

Em nossos pacientes, a Angioplastia alterou o comportamento da Alamandina. Antes do procedimento a mesma era degradada em território pulmonar. Após o este peptídeo passou a ser formado em território pulmonar.

Em contrapartida, a Angioplastia não alterou o comportamento da Angiotensina-(1-7). Este peptídeo apresentou predomínio de formação em território pulmonar antes e após o procedimento.

6.93. A Angioplastia altera a relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II?

Houve aumento da relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II após a Angioplastia, sugerindo que o procedimento aumentou a atividade da ECA2. Esse comportamento não foi observado entre os usuários de ARA e no paciente não hipertenso submetido a Angioplastia.

6.94. A Angioplastia altera a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II?

Em nossos pacientes, houve um aumento da taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II após a Angioplastia.

Este aumento não foi observado no paciente não hipertenso e entre os usuários de ARA, que apresentaram diminuição da conversão de Angio I em Angio II após a Angioplastia.

6.95. Em pacientes portadores de HAS, o grau de doença coronária afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas?

Tabela 86: Expressão Gênica em pacientes portadores de HAS submetidos ao cateterismo normal e ao cateterismo com lesão

Receptor/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Cateterismo N HAS					
ACE2	2	32,11	0,12	31,99	32,23
AT1	2	35,51	0,235	35,27	35,74
Mas	2	33,25	0,7350	32,51	33,98
AT1/Mas	2	1,06	0,03	1,03	1,09
Cateterismo L HAS					
ACE2	3	21,13	10,57	0	32,14
AT1	3	33,38	1,417	30,84	35,74
Mas	3	33,70	1,093	32,59	35,89
AT1/Mas	3	0,9867	0,089	0,93	1,09

mRNA expression.

Cateterismo N: cateterismo normal

ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2

Cateterismo L: cateterismo com lesão

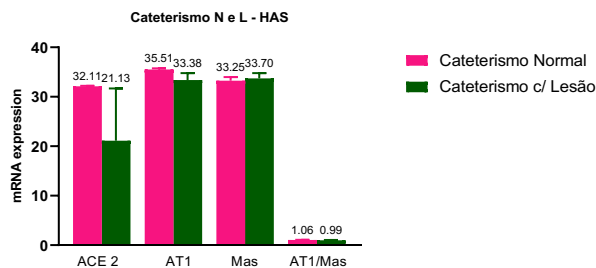


Figura 60: expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes portadores de HAS submetidos ao cateterismo normal ou com lesão.

Em pacientes portadores de HAS submetidos ao cateterismo com resultado normal observamos maior expressão de RNAm para o receptor ACE2 quando comparado aos pacientes portadores de HAS com resultado de cateterismo com lesão.

Esse mesmo fenômeno ocorreu com a expressão de RNAm para o receptor AT1, porém de forma mais discreta.

A expressão de RNAm para o receptor Mas foi discretamente maior nos pacientes com HAS cujo resultado do cateterismo acusou algum grau de lesão, quando comparados aos pacientes portadores de HAS com cateterismo normal.

A relação AT1/Mas sugere que estes receptores sofrem alterações em sua expressão de magnitudes diferentes. Nos pacientes portadores de HAS com cateterismo normal, há maior expressão de RNAm para o receptor AT1 que para o receptor Mas. O inverso ocorreu no grupo de portadores de HAS cujo cateterismo acusou algum grau de lesão.

6.96. A presença de HAS afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas em pacientes submetidos a Angioplastia?

Tabela 87: Expressão Gênica em pacientes portadores de HAS e não portadores de HAS, submetidos a Angioplastia

Receptor/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angioplastia HAS					
ACE2	2	33,48	4,45	29,03	37,93
AT1	3	33,01	2,273	28,88	36,72
Mas	2	30,74	2,615	28,12	33,35
AT1/Mas	2	1,08	0,22	0,86	1,3
Angioplastia não HAS					
ACE2	2	31,40	0,03	31,37	31,43
AT1	3	33,33	2,082	30,95	37,48
Mas	3	32,40	0,1782	32,05	32,62
AT1/Mas	3	1,023	0,064	0,94	1,15
mRNA expression.	ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2				

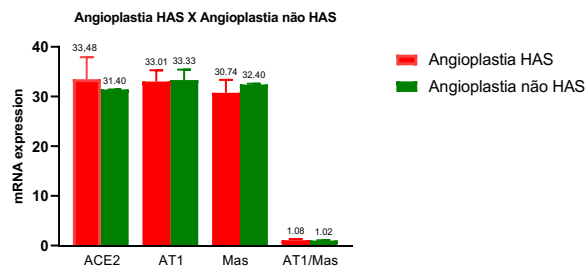


Figura 61: expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes portadores de HAS e não portadores de HAS submetidos a Angioplastia.

A expressão do RNAm para o receptor ACE2 foi discretamente maior em pacientes portadores de HAS submetidos a Angioplastia quando comparado aos pacientes que não tinham HAS submetidos ao mesmo procedimento.

A expressão de RNAm para o receptor AT1 foi praticamente a mesma em pacientes portadores ou não de HAS submetidos a Angioplastia.

A expressão de RNAm para o receptor Mas foi discretamente maior nos não hipertensos submetidos a Angioplastia, quando comparada aos portadores de HAS submetidos ao mesmo procedimento.

Nos portadores de HAS e nos não hipertensos, a relação AT1/Mas foi praticamente idêntica, sugerindo que em pacientes com doença coronária avançada com indicação de Angioplastia essa patologia não altera de modo relevante a relação entre esses dois receptores.

6.97. O uso de ARA afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas submetidos a Angioplastia?

Tabela 88: Expressão Gênica em pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia

Receptor/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
ACE2	2	34,68	3,25	31,43	37,93
AT1	3	33,70	2,894	30,95	36,72
Mas	2	32,99	0,3650	32,62	33,35
AT1/Mas	2	1,02	0,08	0,94	1,1
mRNA expression.	ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2				

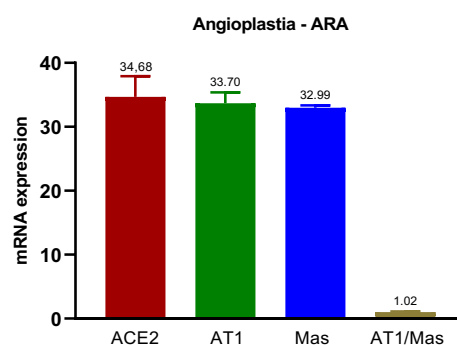


Figura 62: expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes usuários de ARA submetidos a Angioplastia.

Nestes pacientes, o RNAm com maior expressão foi aquele para o gene ACE2 e o RNAm com menor expressão foi aquele para o gene Mas. Quando comparamos aos pacientes portadores de HAS e não hipertensos submetidos a Angioplastia, observamos que não houve muita diferença na expressão gênica destes três receptores e nem na relação AT1/Mas, sugerindo que o uso de ARA não interfere de forma relevante na expressão gênica dos mesmos.

6.98. O grau de doença isquêmica afeta a expressão dos genes para os receptores ECA2, AT1 e Mas em pacientes submetidos ao Cateterismo e a Angioplastia?

Tabela 89: Expressão Gênica em pacientes submetidos ao cateterismo normal, cateterismo com lesão e a Angioplastia

Receptor/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Cateterismo N					
ACE2	2	32,11	0,12	31,99	32,23
AT1	2	35,51	0,235	35,27	35,74
Mas	2	33,25	0,74	32,51	33,99
AT1/Mas	2	1,06	0,03	1,03	1,09
Cateterismo L					
ACE2	3	31,66	0,4484	31,25	32,14
AT1	4	32,73	1,196	30,77	35,74
Mas	4	33,35	1,704	32,27	35,89
AT1/Mas	4	0,9775	0,037	0,93	1,09
Angioplastia					
ACE2	5	32,55	1,486	29,03	37,93
AT1	7	33,54	1,223	28,88	37,48
Mas	6	31,96	0,7902	28,12	33,35
AT1/Mas	6	1,028	0,0308	0,94	1,15

mRNA expression. ACE2: Angiotensin Converting Enzyme 2
 Cateterismo N: cateterismo normal Cateterismo L: cateterismo com lesão

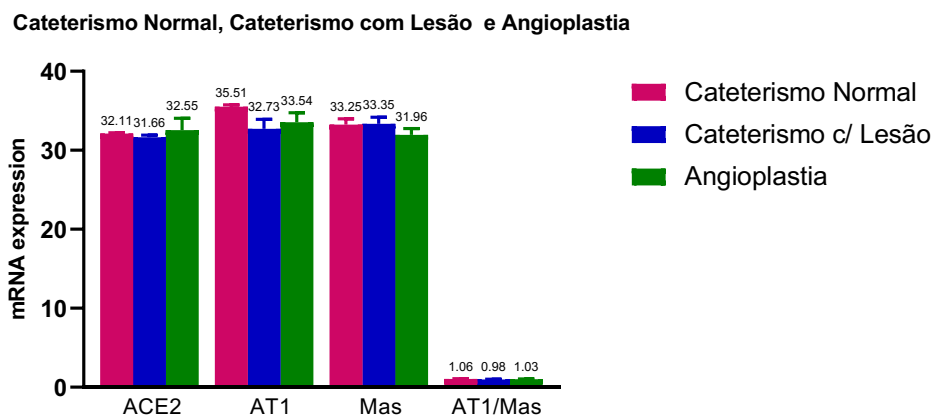


Figura 63: expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1, Mas e relação AT1/Mas em pacientes submetidos ao cateterismo normal, cateterismo com lesão e Angioplastia.

Nos pacientes de nosso estudo observamos que a expressão de RNAm para o receptor ACE2 foi maior nos pacientes submetidos a Angioplastia e menor nos pacientes cujo resultado do cateterismo apontou algum grau de coronariopatia.

A maior expressão de RNAm para o receptor AT1 foi encontrada nos pacientes com resultado de cateterismo normal e a menor expressão foi encontrada nos pacientes submetidos a Angioplastia.

A expressão de RNAm para o receptor Mas foi menor nos pacientes submetidos a Angioplastia e maior naqueles pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de lesão.

A relação AT1/Mas permaneceu a mesma entre os pacientes com cateterismo normal e aqueles submetidos a Angioplastia e foi discretamente menor naqueles pacientes cujo cateterismo apresentou algum grau de coronariopatia.

Nossos resultados sugerem que o grau de doença coronária afeta pouco a expressão do RNAm para os receptores ACE2, AT1 e Mas, bem como a relação AT1/Mas.

7. Discussão

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o perfil dos peptídeos do Sistema Renina-Angiotensina, Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II, em pacientes cardiopatas submetidos a cateterismo cardíaco isolado ou seguido por Angioplastia Percutânea. Avaliamos também a DAV (diferença artério-venosa) de cada peptídeo, o grau de degradação ou formação da Almandina e da Angiotensina-(1-7) através da divisão do valor arterial pelo venoso multiplicado por 100, o grau de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II através da divisão do valor arterial de Angiotensina II pelo valor venoso de Angiotensina I multiplicado por 100 e estimamos a atividade da ECA2 através da relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II . em todos os pacientes. Avaliamos ainda a expressão de RNAm para os receptores ACE2, AT1 e Mas.

Existem muitos estudos na literatura avaliando o perfil das Angiotensinas em animais.

Um estudo realizado por R. A. Santos et al. em 1990 foi o primeiro na literatura a caracterizar os efeitos da inibição da ECA nos níveis circulantes de Angiotensinas endógenas após isquemia cardíaca aguda.

Vinte e um cães do sexo masculino foram anestesiados, entubados e tiveram catéteres posicionados na carótida E e na veia jugular E. Sob radioscopia, um catéter foi posicionado na artéria descendente anterior esquerda, próximo ao primeiro ramo. Outro catéter foi posicionado no seio coronário e um terceiro catéter foi posicionado na aorta torácica, através da artéria femoral. Um catéter foi posicionado na raiz da aorta e outro no átrio direito para coleta das amostras de sangue.

O Grupo não tratado, composto por 13 animais, teve sangue coletado na raiz da aorta, átrio D e seio coronário 30 minutos após a injeção de 20mL de solução salina e 3(n=3) ou 10 minutos (n=6) após a oclusão da artéria descendente anterior E.

O Grupo tratado foi composto por 8 animais nos quais foi injetado benzaprilato - iECA (infusão venosa durante 2,5 minutos, na concentração de 0,2 mg/kg a uma velocidade de 8mL/min) 30 minutos antes da oclusão da artéria. Foi colhido sangue na raiz de aorta, átrio direito e seio coronário 10 minutos após a oclusão da artéria descendente anterior E. A dosagem dos peptídeos foi feita através de cromatografia líquida de alta performance combinada com radioimunoensaio.

Foram encontrados os seguintes valores médios antes da isquemia:

Tabela 90: valores médios de peptídeos adaptados do estudo de Santos et al. (R. A. Santos et al. 1990)

	Aorta	Seio Coronário	Atrio Direito
Renina ng/mL/h	3,8	3,1	3,3
Angio I pg/mL	54,6	58,23	66,27
Angio II pg/mL	28,31	16,1	8,88
Angio-(1-7) pg/mL	5,21	3,32	3,77

Os valores basais da atividade da Renina e da Angiotensina II foram maiores na aorta que no seio coronário, porém as concentrações de Angiotensina I e Angiotensina-(1-7) foram similares. Em animais não tratados, a oclusão coronária produziu aumento significativo na atividade da Renina, bem como em níveis arteriais e venosos de Angiotensina I e Angiotensina II.

O uso de iECA aumentou os valores basais circulantes de Angiotensina I, enquanto a Angiotensina II e seus fragmentos carboxiterminais foram reduzidos marcadamente. Os níveis plasmáticos basais de Angiotensina-(1-7) e seus fragmentos não mudaram.

A isquemia miocárdica em cães tratados com iECA aumentou a atividade de Renina no plasma e os níveis circulantes de Angiotensina I. As concentrações de Angiotensina II e Angiotensina-(1-7) não mudaram no sangue periférico ou através da circulação coronária.

Esses resultados sugerem que os peptídeos do Sistema Renina Angiotensina podem ser formados de forma endógena por vias enzimáticas alternativas à Enzima Conversora de Angiotensina. (R. A. Santos et al. 1990)

É interessante notar que a evidência obtida no estudo de R. A. Santos et al. (1990) de que a Angiotensina-(1-7) pode ser formada em território pulmonar também foi obtida em nosso estudo nos grupos 1.1.4 (Cateterismo Normal - uso de Beta Bloqueador), 1.3.3 (Cateterismo com Lesão - uso de ARA), 1.3.4 (Cateterismo com Lesão - uso de Beta Bloqueador), 1.3.5 (Cateterismo com Lesão - Hipertensos) e 1.3.7 (Cateterismo com Lesão - sem iECA), 1.1.2 (Cateterismo Normal - uso de iECA) e 1.1.5 (Cateterismo Normal - Hipertensos). Os mesmos resultados foram obtidos com o cálculo da DAV ou a relação artéria/veia x 100.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, o fenômeno é visto de forma mais clara antes da Angioplastia no Grupo 2.2.3 e após a Angioplastia no Grupo 2.2.6. Após a Angioplastia no grupo 2.2.3 e antes da Angioplastia no grupo 2.2.5 o fenômeno é visto de forma mais discreta. Esses valores foram obtidos calculando-se a DAV dos peptídeos.

Calculando-se a relação artéria/veia x 100, observamos que o grupo 2.2.3 apresentou formação de Angiotensina-(1-7) antes e depois da Angioplastia, porém a mesma foi mais discreta após o procedimento. O grupo 2.2.4 apresentou comportamento inverso, ou seja, formação discreta antes do procedimento e pronunciada após o mesmo. O grupo 2.2.5

apresentou formação do peptídeo antes da Angioplastia e degradação após a mesma. Fenômeno oposto foi encontrado no grupo 2.2.6. De forma geral, pacientes submetidos a Angioplastia (grupo 2), ocorre formação de Angiotensina-(1-7) antes e após a mesma.

Coutinho et al. (2014) compararam os efeitos da Angiotensina A e da Angiotensina II na pressão arterial e na frequência cardíaca em ratos machos Wistar e também estudaram a participação do receptor AT1 nesses efeitos. A administração de doses elevadas destes peptídeos causaram elevação na pressão arterial de magnitude comparável, e o bloqueio do receptor AT1 aboliu completamente esses efeitos. As ações destes peptídeos na função cardíaca foram similares, embora os efeitos da Angiotensina A tenham sido apenas parcialmente bloqueados pelo losartan. A Angiotensina II levou a um aumento na duração da arritmia de reperfusão, enquanto a Angiotensina A não teve nenhum efeito no ritmo durante a reperfusão. Ou seja, diferente da Angiotensina II, a Angiotensina A não induziu nenhum efeito significativo no cálcio em condições de stress ou não. Os dados deste estudo sugerem que a existência de peptídeos alternativos do Sistema Renina Angiotensina, como a Angiotensina A (e seu produto Alamandina), poderia contribuir para os efeitos limitados dos bloqueadores de receptor AT1 em algumas circunstâncias patológicas. (Coutinho et al. 2014)

Apesar de uma das vias de formação da Alamandina ser através da Angiotensina A e ECA2, em nosso estudo, em usuários de ARA submetidos a Cateterismo com algum grau de lesão (grupos 1.3.3), não observamos aumento do valor absoluto ou alteração do comportamento da Alamandina em relação a pacientes que não usavam medicamento e tinham resultado de cateterismo com lesão (grupo 1.3.1). Encontramos o mesmo comportamento calculando-se a DAV do peptídeo ou a relação artéria/veia x 100.

Em contrapartida, nos usuários de ARA submetidos a Angioplastia (grupo 2.2.3) os valores absolutos da Alamandina foram diferentes daqueles encontrados nos usuários de Beta Bloqueador (grupo 2.2.4), bem como o comportamento do peptídeo. Houve predomínio da formação pulmonar apenas após a Angioplastia no grupo 2.2.3. Antes da Angioplastia no grupo 2.2.3 e antes e após a mesma no grupo 2.2.4, houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, avaliando-se a DAV do peptídeo. Porém se calcularmos a relação artéria/veia x 100 encontramos resultados um pouco diferentes, com o grupo 2.2.3 apresentando formação da Alamandina antes e após a Angioplastia, o grupo 2.2.4 apresentando degradação do peptídeo antes e após o procedimento.

A Angiotensina-(1-7), que também pode ser formada via Angiotensina II apresentou predomínio da formação pulmonar em usuários de ARA com cateterismo alterado (Grupo 1.3.3), oposto do que ocorreu em pacientes sem medicação e com cateterismo alterado (Grupo

1.3.1), além de ter apresentado alterações no seu valor absoluto. Esse comportamento foi observado calculando-se a DAV do peptídeo e a relação artéria/veia x 100 do mesmo.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, além da diferença nos valores absolutos da Angiotensina-(1-7), os usuários de ARA (grupo 2.2.3) apresentaram, antes e após a Angioplastia, predomínio da formação pulmonar, diferente do que ocorreu com usuários de Beta-Bloqueador (grupo 2.2.4) que apresentaram predomínio da degradação pulmonar, antes e depois da Angioplastia. O mesmo comportamento foi observado calculando-se a DAV ou a relação artéria/veia x 100 de Angiotensina-(1-7).

Se avaliarmos a taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II nos grupos 1.3.1 e 1.3.3, observamos que esta é menor no grupo 1.3.3. Em contrapartida, a atividade da ECA2, sugerida pela relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II, observamos que esta é maior no grupo 1.3.3. Uma das possíveis explicações seria o aumento de Angio II disponível acarretando um aumento da atividade da ECA2, aumentando assim a formação de Angio-(1-7) e Alamandina, o que poderia ser visto com fatores adicionais na proteção proporcionada pelo ARA.

Um dos pacientes do grupo 1.3.3 apresentou uma relação de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II de 600%. Neste caso, uma das possíveis explicações seria uma outra fonte de Angio II, como a Angiotensina-(1-12). (S et al. 2006; Ahmad et al. 2014)

A Angiotensina II, no Grupo 1.3.3 (Cateterismo com Lesão - uso de ARA) apresentou valores absolutos superiores àqueles encontrados no Grupo 1.3.1 (Cateterismo com Lesão - sem medicamento) e em ambos os Grupos os dados do nosso estudo sugeriram formação do peptídeo. Esse achado está de acordo com o efeito de bloqueio do receptor AT1 sobre a liberação de Renina e impacto da ligação da Angiotensina II nesses receptores sobre a concentração do peptídeo circulante. (Mirabito Colafella, Bovée, and Danser 2019)

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, os pacientes do Grupo 2.2.3 (usuários de ARA) apresentaram valores absolutos maiores de Angiotensina II que aqueles do Grupo 2.2.4 (usuários de Beta Bloqueador), e antes da Angioplastia houve predomínio da formação pulmonar no Grupo 2.2.3. No Grupo 2.2.4 houve predomínio da degradação deste peptídeo após a Angioplastia. Após a Angioplastia no Grupo 2.2.3 e antes da mesma no Grupo 2.2.4, houve praticamente um equilíbrio da Angiotensina II.

Alguns estudos em animais foram executados em uma tentativa de elucidar as vias de sinalização intracelular envolvidas no Sistema Renina Angiotensina.

Um estudo investigou o quanto a Alamandina protege o coração contra a injúria de reperfusão. Ratos SD foram eutanasiados e o coração perfundido com solução de Krebs-

Henseleit por 20-30 minutos com e sem Alamandina (0,1 mg/kg), seguido por 20 minutos de isquemia global e 50 minutos de reperfusão.

A Alamandina melhorou a LVDP e a \pm dp/dt, diminuiu o tamanho do infarto e diminuiu os níveis de Lactato Desidrogenase (LDH) no efluente. Aumentou também o fluxo coronário e o Peptídeo Natriurético Atrial (PNA) no efluente coronário, diminuiu a expressão de diversas proteínas apoptóticas e aumentou a expressão de proteínas antioxidativas.

O pré tratamento com o antagonista do receptor MrgD e com o antagonista do receptor AT2 mas não com o antagonista do receptor AT1 atenuou os efeitos cardioprotetivos da Alamandina. Além disso, a Alamandina estimulou diretamente secreção atrial de PNA em átrio isolado, que foi completamente bloqueada pelo pré tratamento com o antagonista do receptor MrgD e parcialmente bloqueada pelo antagonista do receptor AT2 (PD123319).

Esses resultados sugerem que os efeitos cardioprotetores da Alamandina contra a injúria de isquemia/reperfusão são, em parte, relacionados a ativação de enzimas antioxidantes e anti-apoptóticas via receptor MrgD. (Park et al. 2018)

Em nosso estudo, quando comparamos os valores de Alamandina encontrados nos grupos cateterismo normal (grupo 1.1) e cateterismo com lesão (grupo 1.3), os valores absolutos de Alamandina foram discretamente superiores no grupo 1.1, porém em ambos permaneceu o predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, se fizermos o cálculo baseado na DAV ou na relação artéria/veia x 100. Uma das consequências dessas alterações poderia ser maior cardioproteção em graus mais avançados de doença coronária.

Por outro lado, pacientes submetidos a Angioplastia, apresentaram valores absolutos de Alamandina superiores àqueles encontrados nos pacientes submetidos ao cateterismo, independente do resultado. Antes da Angioplastia houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo e após a mesma predomínio da formação.

Esses resultados sugerem que a isquemia crítica, bem como a reperfusão, podem levar a alteração no metabolismo pulmonar da Alamandina, achados que estão coerentes com aqueles de Stein et al. em pacientes isquêmicos após stress farmacológico com Dipiridamol (resultados parciais).

Gómez-Mendoza et al. estudaram o impacto do tratamento oral com Angiotensina-(1-7) incluída em hidróxipropil β -ciclodextrina (HP β CD/Ang-(1-7)) na alteração proteômica no infarto miocárdico experimental.

Ratos Wistar foram anestesiados e submetidos a infarto através da oclusão proximal da artéria descendente. Os animais foram divididos em três grupos: Grupo Sham, Grupo Infarto e Grupo Infarto tratado. Cada Grupo foi dividido em 2 subgrupos: um subgrupo de cada Grupo

recebeu placebo ou tratamento por 7 dias e o outro subgrupo recebeu placebo ou tratamento por 60 dias. Os resultados mostraram que no grupo tratado com (HP β CD/Ang-(1-7)) ocorreu melhora da condição pós-infarto devido a modulação de proteínas que inicialmente favorecem a resolução da inflamação e da disfunção mitocondrial. Este estudo foi o primeiro a relatar que o tratamento do infarto experimental com Angiotensina-(1-7) leva a *downregulation* do C-X-C chemokine receptor tipo 4 (CXCR4).

O infarto do miocárdio inicia uma sequência de eventos celulares e moleculares que começam com uma intensa resposta inflamatória que é resolvida na fase proliferativa. Uma fase inflamatória prolongada pode levar a um reparo celular inadequado e insuficiência cardíaca, daí a importância da modulação desta resposta. (Gómez-Mendoza et al. 2019)

Partindo-se do fato de que a Angiotensina-(1-7) pode ser formada tanto a partir da Angiotensina I quanto a partir da Angiotensina II, os valores e o comportamento deste peptídeo nos usuários de iECA (grupo 1.1.2) e nos usuários de Beta Bloqueador (grupo 1.1.4), ambos com cateterismo normal, foi bem semelhante, embora o valor de Angiotensina I seja maior no grupo 1.1.2 e os valores de Angiotensina II sejam discretamente maiores na artéria no grupo 1.1.2.

A parte metabólica do Sistema Renina Angiotensina é bem complexa, porém nosso estudo aponta um impacto maior no metabolismo da Alamandina.

Entre os pacientes cujo resultado do Cateterismo acusou algum grau de doença coronária, os valores absolutos de Angiotensina-(1-7) foram maiores entre os usuários de ARA e de Beta Bloqueador (grupos 1.3.3 e 1.3.4), com predomínio da formação pulmonar em ambos os grupos (independente do tipo de cálculo usado), quando comparado ao grupo sem medicamento (grupo 1.3.1). O mesmo foi observado com a Angiotensina I, porém no grupo 1.3.1 também houve predomínio da formação deste peptídeo.

Por outro lado, os valores de Angiotensina II no grupo 1.3.3 foram maiores que aqueles encontrados no grupo 1.3.1 (sem medicamento) e em ambos houve predomínio da formação do peptídeo. O grupo 1.3.4 apresentou um valor absoluto intermediário entre o grupo 1.3.3 e 1.3.1 e apresentou um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar do peptídeo.

Os valores absolutos de Angiotensina-(1-7) não variaram muito independente do grau de doença cardíaca nos pacientes submetidos ao cateterismo.

Nos pacientes submetidos a Angioplastia, tanto os usuários de ARA quanto os usuários de Beta Bloqueador (grupos 2.2.3 e 2.2.4) apresentaram valores absolutos de Angiotensina-(1-7) menores que aqueles dos pacientes submetidos ao Cateterismo. O grupo 2.2.3 apresentou predomínio da formação, antes e após o procedimento, e o grupo 2.2.4 predomínio da

degradação, antes e após a Angioplastia. Os resultados foram os mesmos, independente do tipo de cálculo realizado.

Um estudo realizado em nosso Laboratório (não publicado) avaliou a participação do Sistema Renina Angiotensina no Pós Condicionamento Isquêmico (PCI) e Pós Condicionamento Farmacológico (PCF) em coração isolados de ratos SD submetidos a isquemia regional (30 minutos estabilização, 30 minutos de isquemia, 60 minutos de reperfusão). Observamos que o Grupo PCF teve maior incidência imediata de arritmias que o Grupo PCI e esta maior incidência que o Grupo Controle. Porém, após os primeiros 5 minutos de reperfusão, o Grupo PCI apresentou a menor incidência de arritmias, seguida pelo Grupo Controle e pelo Grupo PCF, entretanto a diferença não foi significativa em nenhuma situação.

Embora em nosso estudo o infarto parece não ter sido suficiente para desencadear os mecanismos de proteção miocárdica, apresentando assim vários dados conflitantes, a Alamandina parece atuar de modo semelhante a Angiotensina-(1-7) na diminuição das arritmias de reperfusão, e nossos dados sugerem que a presença desses peptídeos é mais importante que a ausência de Angiotensina II na prevenção dessas arritmias. Além disso, observamos que tanto a isquemia quanto a reperfusão alteram os valores absolutos dos peptídeos estudados. Porém, mais estudos são necessários antes de uma resposta definitiva.

Alguns estudos clínicos muitas vezes não aferem o valor absoluto dos peptídeos.

Um estudo avaliou a importância da hidrólise da Angiotensina I e Angiotensina II para Angiotensina-(1-7) no coração intacto. Administrou Angiotensina I marcada intracoronária em 4 pacientes que receberam transplante cardíaco. As amostras foram colhidas na aorta e seio coronário antes e após a administração intracoronária de enalaprilato. Angiotensina II e Angiotensina-(1-7) foram aferidas através da circulação miocárdica. Este estudo concluiu que a Angiotensina-(1-7) é formada no coração intacto e teve seu valor diminuído com a diminuição do valor de Angiotensina II, mesmo havendo Angiotensina I disponível, sugerindo que a maior via de geração de Angiotensina-(1-7) no coração humano intacto depende da viabilidade de Angiotensina II e possivelmente ECA2. (Zisman et al. 2003)

Os dados do nosso estudo não confirmaram os achados de Zisman et al., porém ressaltamos que colhemos sangue em raiz de aorta e veia periférica. Ou seja, não foi analisado apenas o metabolismo cardíaco dos peptídeos, como foi feito no estudo de Zisman.

Diversos estudos avaliam parâmetros clínicos, reestenose de stent e morbimortalidade de pacientes submetidos a Angioplastia Percutânea. Os benefícios do uso de iECA, ARA e outras medicações já estão estudados, bem como o papel de algumas Angiotensinas, como a Angiotensina II.

Um estudo realizado em 191 pacientes dividiu os mesmos em 2 grupos: um grupo recebeu 40-80 mg de valsartan antes da Angioplastia com stent metálico e outro grupo recebeu placebo. O estudo avaliou morte, infarto não fatal e lesão no ponto da revascularização (reestenose do stent ou lesão 5mm proximal ou distal do mesmo) após 18 meses. O valsartan não mostrou benefício em reduzir nenhum dos alvos do estudo, porém diminuiu as lesões no ponto da revascularização após 4,4 anos (27,8% versus 14,5%). (Okada et al. 2011)

Outro autor estudou diversas substâncias vasoativas, como a Endotelina 1, Serotonina, Noradrenalina, NO e Angiotensina II em uma tentativa de obter um marcador de reestenose de stent. Vinte e nove pacientes com Angina Pectoris submetidos a Angioplastia eletiva tiveram seu sangue colhido no seio coronário imediatamente antes e após a Angioplastia e 3 meses depois. Entre estes pacientes, 7 sofreram estenose acima de 50% da luz do stent (grupo Estenose) e 20 não apresentaram esta complicação (grupo Patente). Dentre as substâncias estudadas, apenas a Endotelina 1 apresentou diferença significativa no grupo que apresentou estenose. A Angiotensina II não sofreu alterações significativas, segundo este estudo. (Takase et al. 2003)

Embora tenha colhido sangue de pacientes submetidos a Angioplastia Percutânea, este autor não publicou os valores encontrados para a Angiotensina II, impossibilitando uma comparação com os valores encontrados em nossos pacientes. Nossos resultados sugerem que a Angioplastia levaria a uma discreta redução no valor absoluto da Angiotensina II, porém a uma maior taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II.

O estudo de Kim et al. avaliou 6.436 pacientes portadores de Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra ST com fração de ejeção de VE preservada, submetidos a Angioplastia Percutânea com stent farmacológico, sendo 3.965 usuários de iECA e 2.471 usuários de ARA.

Este estudo avaliou os seguintes desfechos: óbitos de qualquer causa, re-infarto e nova revascularização. Os dados sugeriram que houve maior incidência de revascularização e de revascularização do vaso já revascularizado significativamente maior entre os usuários de ARA. Entretanto, a incidência acumulada de morte de qualquer causa, morte por causa cardíaca, re-infarto, revascularização e revascularização no vaso já revascularizado foi similar entre os dois grupos. Os resultados sugerem que os usuários de iECA foram mais hábeis em diminuir a ocorrência de eventos cardíacos durante os dois anos em que os pacientes foram acompanhados. (Y. H. Kim et al. 2020)

Yokoyama et al. compararam a incidência de re-estenose de stent em pacientes infartados submetidos a Angioplastia Percutânea com stent metálico e o uso de Telmisartan e iECA.

O benefício do bloqueio do Sistema Renina Angiotensina em pacientes que sofreram Infarto Agudo do Miocárdio é claro e a indicação de iECA é Classe I em todos os pacientes, enquanto a indicação de ARA é Classe IIa. Telmisartan é o único bloqueador de receptor AT1 que estimula o receptor peroxissoma proliferador ativado gamma (PPAR) que é conhecido por reduzir a proliferação neointimal após a inserção do stent coronário.

O grupo Telmisartan (n=64) recebeu o medicamento via oral (20-40 mg/dia) por 6 meses após a colocação do stent. O grupo iECA (n= 60) recebeu enalapril via oral (2,5 - 5,0 mg/dia). A taxa de re-estenose do stent foi comparada de forma retrospectiva entre os grupos.

Não houve nenhum efeito adverso como morte, re-infarto ou cirurgia de urgência no grupo que recebeu Telmisartan por 6 meses. A incidência de re-estenose do stent foi de 18,8% no grupo Telmisartan e 33,3% no grupo Enalapril. Contudo, o percentual do diâmetro da estenose foi significativamente menor no grupo Telmisartan (26,7%) que no grupo Enalapril (38,0%).

Posteriormente, a diminuição do lúmen do vaso também foi significativamente menor no grupo Telmisartan (0,97 mm) que no grupo Enalapril (1,19 mm).

Os achados desse estudo sugerem que Telmisartan não apenas é bem tolerado pelos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio como tem o potencial de reduzir a proliferação neointimal após o tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio com Angioplastia Percutânea usando stent metálico, quando comparado ao Enalapril. (Yokoyama et al. 2009)

Seria interessante acompanhar os pacientes incluídos em nosso estudo e comparar os nossos resultados com aqueles encontrados por Kim et al. e Yokoyama et al.

Em outro estudo, um grupo avaliou a associação entre o uso de iECA e ARA no seguimento de Insuficiência Cardíaca de acordo com a fração de ejeção em pacientes que tiveram Infarto Agudo do Miocárdio.

Foi utilizado o registro retrospectivo de 8.169 pacientes que receberam alta com o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio. Os pacientes foram seguidos por $3,3 \pm 2,2$ anos, sendo que 1.296 foram admitidos por Insuficiência Cardíaca. O uso de iECA/ARA não foi associado com menor incidência de admissões por Insuficiência Cardíaca em pacientes com fração de ejeção $> 40\%$. Entretanto, o uso de iECA/ARA foi associado com menor risco de admissão por Insuficiência Cardíaca em pacientes com fração de ejeção $\leq 40\%$. Ou seja, os dados deste estudo sugerem que o uso de iECA/ARA por pacientes que sobreviveram ao Infarto Agudo do Miocárdio está associado com um menor risco de admissão por Insuficiência Cardíaca em pacientes com fração de ejeção $\leq 40\%$ mais não naqueles com fração de ejeção $> 40\%$. (Raposeiras-Roubín et al. 2019)

Por outro lado, o estudo de Yokoyama et al. e o de Raposeiras-Roubín et al. não incluíram o estudo de Angiotensinas, o que nos impossibilita de comparar com nossos resultados. Além disso, muitos pacientes recrutados em nosso estudo não dispunham de avaliação ecográfica prévia, impossibilitando assim qualquer análise da fração de ejeção dos mesmos.

Encontramos apenas um estudo que avaliou se a associação Beta Bloqueador e iECA ou ARA tinha algum papel no prognóstico de pacientes infartados. Konishi et al. estudaram de forma retrospectiva 251 pacientes infartados que estavam recebendo iECA ou ARA.

Estes pacientes foram divididos em 2 grupos: tratados sem Beta Bloqueador (n=80) e tratados com Beta Bloqueador antes da alta hospitalar (n=171, sendo 91 recebendo carvedilol e 80 recebendo bisoprolol). A dose dos inibidores do Sistema Renina Angiotensina usada no grupo sem Beta Bloqueadores era o dobro daquela usada no grupo com Beta Bloqueador. Após 12 meses de seguimento, a sobrevida e a ausência de eventos cardíacos foi significativamente maior entre os usuários de Beta Bloqueador. O aumento percentual da pressão arterial não foi diferente entre os grupos, mas os níveis do Peptídeo Natriurético Cerebral, Metalloproteinase-2 e Metalloproteinase-9 e fração de ejeção aumentaram significativamente entre os usuários de Beta Bloqueador. (Konishi et al. 2011)

Raros são os estudos que abordam o papel do Beta Bloqueador no Sistema Renina Angiotensina. No rim, a liberação de Renina das células justaglomerulares é mediada por B1-Adrenoreceptor, sendo passível de ser bloqueada por Beta Bloqueadores. (Gorre and Vandekerckhove 2010)(Laurent 2017)

Em nosso estudo, observamos que em usuários de Beta Bloqueador submetidos ao Cateterismo com resultado normal ou alterado, os quatro peptídeos estudados apresentaram valores maiores em pacientes com maior grau de coronariopatia.

Em usuários de Beta Bloqueador submetidos a Angioplastia, os quatro peptídeos apresentam valores menores na artéria após a Angioplastia, quando comparado ao valor arterial inicial. Na veia, todos os peptídeos apresentam valores menores após a Angioplastia, exceto a Angiotensina I e a Angiotensina II; porém, observamos que houve predomínio da degradação pulmonar dos quatro peptídeos antes e após a Angioplastia, exceto a Angiotensina I, que mostrou predomínio da formação pulmonar deste peptídeo antes do procedimento. Porém, se calcularmos a relação artéria/veia x 100 para os peptídeos Alamandina e Angiotensina-(1-7), observamos que a Angiotensina-(1-7) apresentou predomínio de formação pulmonar antes e após a Angioplastia e a Alamandina apresentou predomínio da degradação antes e da formação em território pulmonar após estes procedimento.

Um fator que pode explicar os resultados do nosso estudo é que muitas vezes os pacientes não usavam apenas o Beta Bloqueador, usando também iECA ou ARA associados ao mesmo.

A conversão de Angiotensina I em Angiotensina II foi menor em usuários de Beta Bloqueador com cateterismo normal (grupo 1.1.4) ou com lesão (grupo 1.3.4) quando comparado ao paciente do grupo 1.1.1 e ao grupo 1.3.1, sugerindo ser esta uma das vias de cardioproteção do Beta Bloqueador nesses grupos.

Entre os pacientes do grupo 2.2.4, a conversão de Angio I em Angio II, antes e após a Angioplastia, foi menor que aquela do paciente do grupo 1.1.1 e do grupo 1.3.1. Porém, observamos que há um aumento da conversão de Angio I em Angio II após a Angioplastia.

A atividade da ECA2, sugerida pela relação $\text{Angio}-(1-7)/\text{Angio II}$ está aumentada em usuários de Beta Bloqueador independente do resultado do cateterismo e também entre aqueles submetidos a Angioplastia, quando comparado aos valores encontrados no paciente do grupo 1.1.1 e no grupo 1.3.1. Após a Angioplastia, ocorre um aumento nessa relação, sugerindo que o aumento da atividade da ECA2 pode ser um dos mecanismos de cardioproteção do Beta Bloqueador.

Um estudo sobre o papel da inflamação na Síndrome Coronária Aguda e pós Angioplastia concluiu que diversos fármacos, dentre eles estatinas, anticoagulantes e inibidores da ECA usados no tratamento destas condições possuem, além das suas propriedades primárias, características anti-inflamatórias que seriam co-responsáveis pelo melhor prognóstico dos pacientes como menor incidência de mortalidade, IAM e reestenose do stent. (Kereiakes 2006)

Seria interessante acompanhar os pacientes de nosso estudo a médio prazo e verificar se teremos o mesmo comportamento dos pacientes avaliados por Kereiakes et al. em seu estudo.

Brembilla-Perrot e seus colaboradores avaliaram se o risco de taquicardia ventricular e morte súbita em pacientes que sofreram Infarto Agudo do Miocárdio variava com o tratamento instituído. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: 301 (1982 a 1989), 315 (1990 a 1999) e 185 (2000 a 2010). Sabendo que a prescrição de iECA começou nos anos 90 e o tratamento por Angioplastia nos anos 2000, este estudo concluiu que o menor risco de Taquicardia Ventricular e morte súbita foi encontrado após o tratamento do IAM com Angioplastia ter se tornado mais frequente. (Brembilla-Perrot et al. 2014)

Inibidores da ECA tem como alvo uma zinco metalloproteínase pluripontente que catalisa a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, chamada Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). Essa enzima é localizada em células endoteliais de grandes e pequenos vasos, capilares e vênulas e nas células endoteliais pulmonares. Ela pode modular o montante

de Angiotensina II na circulação arterial sistêmica por causa de sua posição estratégica nos pulmões e da posição estratégica dos pulmões na circulação. (Laurent 2017)

Inibidores da ECA falharam em suprimir a produção de Angiotensina II por vias alternativas, como a quimase, que pode ter *up regulate* a longo prazo, principalmente na vasculatura do miocárdio, atenuando os efeitos dos iECA. (Laurent 2017)

A ECA também é responsável pela degradação de Angiotensina-(1-7), ou seja, iECA's podem aumentar a concentração plasmática de Angiotensina-(1-7) que é formada na camada endotelial de vasos sanguíneos humanos e atua como vasodilatador e agente antiproliferativo. (Laurent 2017)

Apesar de diversos estudos comprovarem o benefício dos iECA em pacientes cardiopatas e desta classe de fármaco ser primeira linha no tratamento dos cardiopatas, em nosso estudo tivemos apenas 4 pacientes com cateterismo normal (grupo 1.1.2), 1 paciente com cateterismo com lesão (grupo 1.3.2) e nenhum paciente que realizou Angioplastia usando essa classe de medicamento.

Tal fato pode ser explicado por que nossa amostra é pequena, ou talvez por que justamente os pacientes que não usavam esta medicação tinham coronariopatia mais avançada, necessitando a realização do cateterismo seguido ou não da Angioplastia.

Schaefer e colaboradores estudaram 22 pacientes submetidos a Angioplastia, 1º infarto. O Grupo Controle recebeu placebo e Grupo tratamento recebeu 50 µg de enalaprilato na coronária obstruída. Foram aferidos, na artéria pulmonar, L-seletina (sL), P-seletina (pS), molécula 1 de célula de adesão vascular (sVCAM-1), molécula 1 de adesão intercelular (sICAM-1), entotelina 1 (ET-1), noradrenalina e metabólitos de óxido nítrico (NO(x)), além do fluxo coronariano. Durante a reperfusão houve um aumento significativo de L-seletina, P-seletina e ET-1 no Grupo Controle. Este aumento foi menor no grupo que recebeu enalaprilato. sVCAM-1 e sICAM-1 não foram afetados em nenhum grupo. O fluxo coronário manteve-se maior que o normal no vaso angioplastado e nos demais, porém o fluxo miocárdico foi melhorado com o enalaprilato. Este estudo concluiu que o enalaprilato pode ser um adjunto na Angioplastia primária, pois promove a prevenção da adesão de leucócitos, liberação de ET1 e ainda melhora o fluxo coronário. (Schaefer et al. 2007)

Tais observações sugerem que o Sistema Renina-Angiotensina é passível de modificações farmacológicas que impactam no prognóstico e ilustram a importância de estudos como o nosso para melhor compreensão do papel de Angiotensinas que podem ter efeitos deletérios (Angiotensina II e Angiotensina III) e cardioprotetores (Angiotensina-(1-7) e Alamandina).

Estudos avaliando o valor arterial dos peptídeos em pacientes encontraram resultados diferentes dos nossos para Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II. Os valores das Angiotensinas podem ser diferentes dos valores encontrados por outros autores devido ao desenho do estudo, método de dosagem dos peptídeos, local de coleta utilizado, comorbidades e uso de medicamentos pelos pacientes.

Diferente do nosso estudo, que colheu sangue de veia periférica para a dosagem venosa das Angiotensinas, outros autores colheram sangue de seio coronário, avaliando assim o metabolismo desses peptídeos sem a influência de outros órgãos além do coração sendo este outro fator para explicar a diferença de valores encontrados. (Hojo et al. 2000), (Campbell et al. 2004)

Hojo et al. estudaram se o uso de IECA podia prevenir a produção de Angio II na circulação coronária induzida pela Angioplastia em pacientes com isquemia miocárdica. Seis pacientes submetidos a Cateterismo eletivo foram o controle. Os 41 pacientes submetidos a Angioplastia foram divididos em dois grupos: 15 pacientes no grupo A (recebiam iECA cronicamente) e 26 pacientes no grupo B (não recebiam iECA). Foram colhidas amostras na aorta e no seio coronário antes e 24h após a Angioplastia.

Os níveis médios da atividade de ECA na aorta foram significativamente menores no grupo A que no Grupo B. Concentrações de Angiotensina II na aorta não foram diferentes nos dois Grupos. As diferenças nos valores de Angiotensina II na aorta e no seio coronário, que reflete a produção basal deste peptídeo na circulação coronária não foi significativa nos grupos A, B e controle. A produção de Angiotensina II na circulação coronária 24h após a Angioplastia foi significativa em ambos os grupos. Nenhuma alteração significativa foi observada nos controles 24h após o cateterismo. Segundo este autor, o valor esperado neste estudo, em condições normais, para o valor sérico de Angiotensina II seria < 22 pg/mL (radioimunoensaio) e para a atividade da ECA seria entre 8,3 e 21,4 IU/l (colorimetria). Esses resultados sugerem que a inibição da ECA pode não prevenir o aumento da produção da Angiotensina II pela circulação coronária após a Angioplastia. (Hojo et al. 2000)

Valores médios encontrados por Hojo:

Tabela 91: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Hojo et al. (Hojo et al. 2000)

	Grupo A (com iECA) pg/mL	Grupo B (sem iECA) pg/mL
Atividade ECA na Aorta (UI/l) (ANTES)	3,67	8,66
Angiotensina II (aorta) (ANTES)	18,4	22,1
Angiotensina II (artéria femoral) (24h DEPOIS)	17,2	17,8
Seio Coronário (24h DEPOIS)	19,8	24,8

Em nosso estudo, nenhum grupo apresentou, na artéria ou veia, valor de Angiotensina II superior a 10 pg/mL. A exceção foi um paciente hipertenso usuário de ARA submetido a Angioplastia, que apresentou na aorta, antes do procedimento, Angiotensina II de 10,7457 pg/mL. Este paciente também apresentou valores maiores que os demais de Alamandina e Angiotensina I. Ainda assim, esse valor de Angiotensina II é bem diferente daquele encontrado por Hojo et al. Talvez isso se deva a metodologia utilizada para aferir o peptídeo. Em nosso estudo, o sangue colhido foi colocado no coquetel de inibidores de proteases e os peptídeos foram aferidos por espectrometria de massa. Já no estudo de Hojo et al. não há descrição do uso coquetel de inibidores e o método utilizado para dosagem de Angiotensina II foi o radioimunoensaio, que pode ter reação cruzada com outras Angiotensinas. Além disso, em nosso estudo, o sangue venoso foi colhido em veia periférica, impossibilitando a análise apenas do metabolismo cardíaco dos peptídeos.

Campbell et al. investigaram o papel da ECA2 no metabolismo das Angiotensinas na circulação coronária humana. Foram aferidos Angiotensina I, Angiotensina II, Angiotensina-(1-9) e Angiotensina-(1-7) no sangue arterial e no seio coronário de pacientes com Insuficiência Cardíaca em uso crônico de iECA, e em pacientes normais, sem uso de iECA. Angio I, Angio II e Angio-(1-7) também foram aferidas em coronariopatas, antes e após (2, 5 e 10 minutos) a injeção de intravenosa de iECA.

Comparado com pacientes saudáveis, pacientes com insuficiência cardíaca em uso de iECA apresentaram um aumento de 40x nos níveis de Angiotensina I, mas a Angio-(1-9) era baixa e semelhante aos pacientes saudáveis (1-2 fmol/mL). A Angiotensina-(1-7) apresentou níveis elevados em paralelo com a Angiotensina I, e a relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II foi 7,5x maior no seio coronário.

A administração de iECA em coronariopatas rapidamente diminuiu os níveis por 54 a 58% e aumentou o nível de Angiotensina I por 2,4 a 2,8 vezes, mas não alterou os níveis ou a produção de Angiotensina-(1-7) através do miocárdio.

A falha da Angiotensina-(1-9) em aumentar em resposta ao aumento da Angiotensina I sugere um papel menor da ECA2 no metabolismo deste peptídeo. Na verdade, já foi demonstrado que a afinidade da ECA2 pela Angiotensina II é cerca de 40 ou 400x maior do que pela Angiotensina I.

Adicionalmente, os níveis de Angiotensina-(1-7) foram mais ligados aos de Angiotensina I que aos de Angiotensina II, consistente com a formação pela metabolização da Angiotensina I via endopeptidase mais que pela metabolização da Angiotensina II pela ECA2. (Campbell et al. 2004)

Valores médios encontrados por Campbell (pg/mL):

Tabela 92: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Campbell et al. (Campbell et al. 2004)

Peptídeo (pg/mL)	Artéria Normal	Seio Coronário Normal	Artéria - IC + iECA	Seio Coronário - IC + iECA
Angiotensina-(1-7)	0,8	0,72	17,8	27,86
Angiotensina II	14,21	12,01	160,93	84,64
Angiotensina I	5,57	4,67	251,62	294,42
Angiotensina-(1-9)	1,1833	1,412	1,6566	1,5382

Nossos pacientes apresentaram valores superiores aos de Campbell et al. de Angiotensina-(1-7) tanto na artéria quanto na veia em todos os grupos. Exceção foram dois pacientes cujo resultado do cateterismo foi alterado, um deles (não hipertenso e sem medicamentos) apresentou valor arterial de Angiotensina-(1-7) de 0,7774 pg/mL e outro apresentou valor venoso não detectável (hipertenso e usuário de ARA e Beta Bloqueador). Um paciente não hipertenso e usuário de Beta Bloqueador apresentou valor de Angiotensina-(1-7) na veia, após a Angioplastia, de 0,5414 pg/mL.

Os valores absolutos de Angiotensina I em nossos pacientes foram, de forma geral, superiores do que aqueles encontrados por Campbell et al. nos pacientes normais, e exceto pelo grupo 2.2.4, que apresentou degradação pulmonar de Angiotensina I após a Angioplastia, nos demais grupos houve maior formação pulmonar do peptídeo.

Se avaliarmos por paciente, observamos que o comportamento da Angiotensina I foi bem heterogêneo e em alguns pacientes não houve predomínio da degradação pulmonar da Angiotensina I, que seria o usual para este peptídeo.

Uma das possíveis explicações para este fato seria que as comorbidades, como Hipertensão, DM e dislipidemia, em suas diversas combinações e gravidade teriam uma influência maior sobre a Angiotensina I que sobre os outros peptídeos.

A Angiotensina II, em nosso estudo, apresentou valores menores do que aqueles encontrados por Campbell et al. nos controles. Independente de comorbidades e medicamentos, houve praticamente um equilíbrio entre formação e degradação pulmonar do peptídeo na maioria dos grupos. Diferente da Angiotensina I, a Angiotensina II apresentou um comportamento mais homogêneo entre os pacientes, sugerindo ser mais afetada apenas pelo uso de ARA.

Mais escassos ainda são os estudos clínicos que aferem o valor de Alamandina.

Recentemente foi realizado um estudo avaliando o perfil da Renina, Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II, tamanho renal e diversos outros parâmetros em 92 pares de pacientes adultos jovens (abaixo de 30 anos) com história ou não

de prematuridade. Existe uma complexa ligação entre organogênese, estressores associados com o nascimento pré-termo e o desenvolvimento de sequelas renais e cardiovasculares ao longo da vida. Pré-termos com comorbidades neonatais como displasia broncopulmonar tinham maiores níveis de Renina quando adultos. Altos valores médios de Angiotensina-(1-7) (9,7 pg/mL pré-termo; 8,6 pg/mL a termo) foram encontrados em pré-termos que tinham displasia broncopulmonar e naqueles que receberam AINE no período neonatal. Sexo masculino foi associado com níveis de Renina significativamente mais elevados em adultos pré-termos e termo (23 pg/mL pré-termo; 20,4 pg/mL a termo) e a Alamandina (8,0 pg/mL pré-termo; 5,8 pg/mL a termo) foi significativamente mais elevada em pré-termo. Entre os pacientes nascidos a termo, maior idade gestacional ao nascer foi correlacionado com maiores níveis de Alamandina e maior peso ao nascer foi correlacionado com maiores níveis de Angiotensina I e Angiotensina-(1-7). Não foram identificados fatores perinatais impactantes no nível de Angiotensina I em adultos com história de prematuridade, nem fatores impactantes no nível de Angiotensina II em pacientes a termo ou pré-termo (3,2 pg/mL pré-termo; 2,6 pg/mL a termo). Porém Angiotensina I foi significativamente maior em pacientes com história de prematuridade (39,1 pg/mL pré-termo; 17 pg/mL a termo) e a relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina I foi menor. Alterações na Renina e nos peptídeos aferidos foram correlacionadas com alterações na pressão arterial de ex pré-termos, mas não com a pressão arterial de pacientes nascidos a termo.

Concluiu-se que adultos com história de prematuridade ≤ 29 semanas de gestação, comparados com adultos controle a termo, tem menor rim, maior microalbuminúria, ritmo de filtração glomerular estimado e(RFG) normal e modulação das Angiotensinas circulantes por fatores perinatais. Os dados deste estudo sugerem que adultos jovens com menores rins tem maior pressão arterial. Porém, para conclusões definitivas são necessários mais estudos. (Paquette et al. 2018)

Valores médios em pg/mL encontrados por Paquette e al. em adultos a termo:

Tabela 93: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Paquette et al. (Paquette et al. 2018)

	Sexo Masculino	HAS (ambos sexos)	Não HAS (ambos sexos)
Alamandina	5,8	3,6	2,3
Angiotensina-(1-7)	8,6	8,5	8,8
Angiotensina I	17	19,3	19,5
Angiotensina II	2,6	2,6	3,2

Em nosso estudo os valores encontrados para a Alamandina e Angiotensina I foram maiores que aqueles encontrados por Paquette et al.

A Alamandina, de uma forma geral, apresentou em nosso estudo valores superiores àqueles encontrados por Paquette et al. Os menores valores foram aqueles encontrados nos

grupos 1.1.4, 1.3.1, 1.3.3 e 1.3.5, que ainda assim foram maiores que os descritos por Paquette et al. Porém, não podemos afirmar que os níveis séricos deste peptídeo variam com a gravidade da coronariopatia, pois os valores absolutos de Alamandina são variáveis entre os grupos.

Porém, na maioria dos grupos de pacientes submetidos ao cateterismo, independente do resultado, e antes da Angioplastia, houve predomínio da degradação pulmonar do peptídeo, independente do tipo de cálculo realizado. Apenas no grupo 1.1.4 observamos níveis menores de Angiotensina I e Alamandina no mesmo grupo.

A Angiotensina I apresentou valores menores que aqueles encontrados por Paquette et al. no grupo 1.1.4 e no paciente com cateterismo normal que não usava medicação (grupo 1.3.1). Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, os menores valores de Angiotensina I foram encontrados no grupo 2.2.4.

Analisando paciente por paciente, observamos que a Alamandina e a Angiotensina I foram os peptídeos que apresentaram os valores absolutos e o comportamento mais heterogêneo dentre os peptídeos avaliados em nosso estudo.

Em nosso estudo, a Angiotensina-(1-7) apresentou valores menores que aqueles encontrados por Paquette et al., porém maiores que aqueles encontrados por Campbell. Não observamos entre os nossos pacientes um padrão para explicar a variação dos valores. O comportamento da Angiotensina-(1-7) também foi variado, apresentando em alguns grupos equilíbrio e em outros predomínio da formação ou da degradação pulmonar. É possível que a Angiotensina-(1-7), juntamente com a Angiotensina I, sejam peptídeos mais sensíveis ao uso de medicamentos e comorbidades, dentre os peptídeos avaliados neste estudo.

Os valores de Angiotensina II em nosso estudo foram próximos àqueles encontrados por Paquette et al., porém menores que aqueles encontrados por Campbell. Observamos valores maiores de Angiotensina II em usuários de ARA (grupo 1.3.3 e 2.2.3). Uma das possibilidades é a Angiotensina II ser um peptídeo mais estável independente de comorbidades ou medicamentos.

A dissertação de mestrado “Avaliação do Sistema Renina Angiotensina em Pacientes Portadores e Hipertensão Pulmonar”, de Thadeu Alves Máximo, orientada pelo Professor Doutor Robson Augusto Souza dos Santos (não publicada), avaliou a concentração sérica dos peptídeos Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II na circulação pulmonar e sistêmica de pacientes portadores de Hipertensão Pulmonar e pacientes controles. Avaliou ainda a atividade das enzimas Renina, ECA1 e ECA2, quantificou estas relações nas circulações pulmonar e sistêmica e estabeleceu um padrão para posteriores comparações e

avaliações do Sistema Renina Angiotensina. Porém, os valores de ECA2 foram indetectáveis pela metodologia utilizada.

Entre maio de 2013 e fevereiro de 2014 foram recrutados 12 pacientes que iriam se submeter ao Cateterismo Cardíaco direito e manometria no setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG. Destes pacientes, 9 tinham Hipertensão Pulmonar I (se m sintomas associados a doença) e 3 tiveram a patologia excluída no exame. Foram incluídos pacientes de 18 a 75 anos, sem déficit cognitivo, portadores de Hipertensão Pulmonar pré-capilar ou pós-capilar reativa, com indicação clínica para realização de Cateterismo Direito e manometria. Foram excluídos pacientes com instabilidade hemodinâmica, complicações das punções ou qualquer outra intercorrência que inviabilizasse a realização do teste, sabidamente portadores de Hipertensão Pulmonar secundária a doença cardíaca esquerda, doença trombótica ou tromboembólica crônica, estavam em uso de iECA. Os valores encontrados foram os seguintes:

Tabela 94: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Máximo et al. (não publicado)

pg/mL (média)	Controle (n=3)	Caso (n=9)
Alamandina Aorta	1,403	2,532
Alamandina Pulmonar	0,1962	8,075
Angiotensina-(1-7) Aorta	37,02	149,4
Angiotensina-(1-7) Pulmonar	23,15	94,06
Angiotensina I Aorta	3,46	2,919
Angiotensina I Pulmonar	3,702	2,011
Angiotensina II Aorta	198,1	235
Angiotensina II Pulmonar	395,9	282,9

Este estudo concluiu que houve aumento da concentração de Angiotensina-(1-7) nos pacientes portadores de Hipertensão Pulmonar em relação aos controles. Esta diferença provavelmente refletiu um aumento compensador do eixo vasodilatador do Sistema Renina Angiotensina. Outra constatação foi a elevada concentração periférica de Alamandina em relação a sua concentração na raiz da aorta. Os dados sugerem que este peptídeo apresentou depuração no leito pulmonar aumentada em relação ao sua já significativamente aumentada produção periférica em pacientes com Hipertensão Pulmonar. Nos indivíduos do grupo controle observou-se tendência inversa.

Neste estudo observou-se também um valor de Angiotensina-(1-7) superior ao da Angiotensina I, que não foi observado por nós e nem por outros autores. (Campbell et al. 2004) (Paquette et al. 2018)

Nossos resultados sugerem que em usuários de iECA com cateterismo normal (grupo 1.1.2) e de Beta Bloqueador (grupos 1.1.4 e 1.3.4), independente do resultado do cateterismo, bem como pacientes hipertensos com cateterismo alterado (grupo 1.3.5) podem ter valores de

Angiotensina-(1-7) maiores que os de Angiotensina II, sugerindo que em algumas situações há maior síntese do peptídeo a partir da Angiotensina I, talvez em uma tentativa do organismo de otimizar a via cardioprotetora.

Novamente nos deparamos com valores de peptídeos bem diferentes daqueles encontrados em nosso estudo. Uma vez que em ambos os estudos foram colhidos sangue de raiz de aorta e utilizado coquetel de inibidor de proteases, podemos explicar a diferença de valores dos peptídeos pelo número amostral pequeno do estudo sobre Hipertensão Pulmonar (n=3). Outra possibilidade, seria por que o grupo controle é composto exclusivamente por mulheres.

Sandoval et al. estudaram 85 pacientes com Hipertensão Pulmonar de várias etiologias (47 era idiopática, 25 por doença cardíaca congênita e 13 associado com doença vascular do colágeno). O grupo controle foi composto por 55 doadores de sangue, pareados por sexo e idade com os doentes. Nos doentes, foram colhidas amostras de sangue da artéria pulmonar, durante o cateterismo direito e de veia periférica. O grupo controle teve seu sangue coletado apenas em veia periférica. Pelo método de eletroforese foram aferidos Angiotensina II e Angiotensina-(1-7). Por ELISA, foram aferidos a Aldosterona, Angiotensina-(1-9), Angiotensina A e ECA2. A atividade da ECA2 foi determinada enzimaticamente.

Comparado aos controles, pacientes doentes tinham maior concentração de Angiotensina II (1,03 x 0,19 pmoles/mL) e de Aldosterona (88,7 x 12,9 ng/dL). Em contrapartida, pacientes doentes tinham menor concentração de Angiotensina-(1-7) (0,69 x 4,07 pmoles/mL), menor concentração de Angiotensina-(1-9) e Angiotensina A. A concentração de ECA2 também foi maior que nos controles (8,7 x 4,53 ng/mL). Entretanto, sua atividade foi significativamente reduzida (1,88 x 5,97 nmoles/mL). Não foram encontradas diferenças significantes entre as três etiologias de Hipertensão Pulmonar.

Valores médios, em pg/mL encontrados por Sandoval na veia periférica:

Tabela 95: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Sandoval et al. (Sandoval et al. 2020)

	Controles	Doentes
Angiotensina-(1-7)	3.659,01 pg/mL 4,07 pmol/mL	620 pg/mL 0,69 pmol/mL
Angioensina II	198,55 pg/mL 0,19 pmol/mL	1.076,35 pg/mL 1,03 pmol/mL

Foi aferido ainda o gradiente transpulmonar de enzimas e peptídeos (diferença de concentração entre artéria pulmonar e artéria sistêmica). Esses valores foram aferidos em 57 pacientes com Hipertensão Pulmonar. Houve uma pequena mas significativa alteração nas enzimas e peptídeos em sua passagem pelo pulmão.

Houve um aumento de 0,72 pmol/mL para 0,736 pmol/mL na Angiotensina-(1-7). Por outro lado, a Angiotensina II diminuiu de 1,186 pmol/mL para 1,158 pmol/mL e a Aldosterona, de 105,9 ng/dL passou para 99,7 ng/dL. A concentração da ECA2 diminuiu de 8,43 ng/mL para 8,12 ng/mL e a sua atividade passou de 1,79 nmoles/mL para 1,73 nmoles/mL. Em 40,3% dos pacientes (n=23), a Aldosterona aumentou a sua concentração ao passar pela circulação pulmonar.

Valores médios, em pg/mL encontrados por Sandoval na artéria e artéria pulmonar:

Tabela 96: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Sandoval et al. (Sandoval et al. 2020)

	Artéria	Artéria Pulmonar
Angiotensina-(1-7)	647,3 pg/mL 0,72 pmol/mL	661,67 pg/mL 0,736 pmol/mL
Angiotensina II	1.239,37 pg/mL 1,186 pmol/mL	1.210,11 pg/mL 1,158 pmol/mL

A conclusão deste estudo foi que o eixo Angio II-ECA2-Angio-(1-7) parece estar alterado na Hipertensão Pulmonar Humana, ocorrendo um desbalanço a favor da Angio II, que tem papel importante na patogênese da Hipertensão Pulmonar. Porém, mais estudos são necessários. (Sandoval et al. 2020)

Apesar do estudo realizado por Thadeu Máximo (não publicado) em nosso laboratório ter uma metodologia semelhante àquele realizado por Sandoval et al., foi utilizado coquetel de inibidor de proteases e os peptídeos foram aferidos através de espectrometria de massa. Observamos que os valores de Angiotensina-(1-7) e Angiotensina II foram bem discrepantes entre estes dois estudos e entre o nosso.

Mais uma vez cabe observar que o Sistema Renina-Angiotensina ainda tem muitas perguntas sem respostas satisfatórias e que mais estudos são necessários, especialmente considerando os valores extremamente altos reportados por Sandoval et al.

Stein et al. estudaram as alterações na concentração plasmática de Angiotensinas em pacientes submetidos a ressonância magnética cardíaca seguida por teste de stress com dipiridamol, antes e após o exame. Os resultados preliminares sugerem que há uma alteração nos níveis de Angiotensina-(1-7) e Alamandina após o teste de stress em pacientes com doença cardíaca isquêmica. Foram dosados a Alamandina, Angiotensina-(1-7), Angiotensina I e Angiotensina II.

Considerando todos os pacientes que não usavam iECA ou ARA, os níveis de Angiotensina-(1-7) e Alamandina aumentaram significativamente após o teste de stress. Diferente do esperado, os níveis de Angiotensina I e Angiotensina II não mudaram após o stress.

Valores médios preliminares em pg/mL encontrados por Stein et al.:

Tabela 97: valores médios dos peptídeos adaptados do estudo de Stein et al. (resultados parciais)

	Isquemia Ausente (n=24)	Isquemia presente (n=16)
Alamandina Inicial	5,46	ND
Alamandina Final	ND	15,3
Angio-(1-7) Inicial	9,34	6,77
Angio-(1-7) Final	5,32	12,83
Angio I Inicial	12,8	12,7
Angio I Final	12,7	12,9
Angio II Inicial	0,65	0,88
Angio II Final	0,50	1,10

ND: não detectado

Os dados do estudo de Stein et al. sugerem que a isquemia causa uma alteração no nível sérico das Angiotensinas.

Em nosso estudo, observamos que a Angioplastia, ou seja, a reperfusão do tecido isquemiado leva a alterações nos valores absolutos bem como no comportamento dos peptídeos estudados.

O valor de Alamandina encontrado após o stress, em pacientes com teste positivo para isquemia, é semelhante ao valor encontrado em alguns grupos do nosso estudo (grupos 1.1.2 - cateterismo normal e iECA, 1.1.5 - cateterismo normal e Hipertensão, 1.3.4 - Cateterismo com lesão e Beta Bloqueador, 1.3.5 - Cateterismo com lesão e Hipertensão, 1.3.7 - cateterismo com lesão sem uso de iECA, 2.2.3 - Angioplastia e ARA), sugerindo que mesmo aqueles com resultado de cateterismo normal podem ter algum grau de coronariopatia.

Grupos do nosso estudo que apresentaram os maiores valores de Angiotensina -(1-7), grupos 1.3.1 - cateterismo com lesão sem medicação, 1.3.4 - cateterismo com lesão e Beta Bloqueador, 1.3.5 - cateterismo com lesão e Hipertensão, 1.3.6 - cateterismo com lesão e não hipertenso, tiveram valores semelhantes ao encontrado por Stein et al. no grupo sem isquemia, após o stress, ou seja, 5,32 pg/mL.

Alguns grupos do nosso estudo apresentaram valores de Angiotensina I próximos àqueles encontrados por Stein et al.: grupos 1.1.4, 1.3.1, usuários de Beta Bloqueador com cateterismo normal e pacientes sem medicação com cateterismo apresentando algum grau de lesão, respectivamente. Pode ser que o grau de doença coronária esteja favorecendo a síntese de Angiotensina-(1-7) via ECA2 em uma tentativa de fortalecer a via cardioprotetora, porém, não encontramos esse comportamento em usuários de iECA com cateterismo normal (Grupo 1.1.2), sugerindo que se esse fenômeno ocorre é muito mais devido a patologia do que a modificações farmacológicas da via.

O uso de Beta Bloqueador explica o valor menor da Angiotensina I, uma vez que a interrupção da via ocorre na Renina. (Gorre and Vandekerckhove 2010)

Os valores de Angiotensina II foram maiores que aqueles encontrados por Stein et al. em todos os grupos do nosso estudo, principalmente entre os usuários de ARA (grupos 1.1.3, 1.3.3 e 2.2.3) com cateterismo normal, cateterismo com lesão e Angioplastia, respectivamente.

Os antagonistas do receptor de Angiotensina (ARA) antagonizam os efeitos da Angiotensina II pela sua ligação de alta afinidade ao receptor AT1, que é encontrado em altas concentrações em vários tecidos, particularmente células de músculo liso, coração, rins e aorta. (Laurent 2017)

A ativação deste receptor pela Angiotensina II é responsável pelo crescimento celular, proliferação e contração, fenômeno que ocorre não somente em células musculares lisas de pequenas artérias mas também em grandes artérias, cardiomiócitos e fibroblastos. (Laurent 2017)

Existem poucos estudos mostrando a dosagem da Alamandina com um desenho semelhante ao nosso. Em animais, o estudo realizado por Santos et al. apresenta desenho semelhante ao nosso porém não avaliou a Alamandina. Stein et al., que estão estudando as Angiotensinas em pacientes submetidos a ressonância cardíaca magnética com stress por dipiridamol, realiza a dosagem da Alamandina, porém o estudo é um pouco diferente do nosso (dados preliminares). (R. A. Santos et al. 1990)

Observamos que o grau de doença coronária e a Angioplastia afetam o valor plasmático de Angiotensinas circulantes, bem como o processamento pulmonar das mesmas. Essas alterações parecem ser influenciadas pelo uso de medicamentos como Beta Bloqueador, iECA e ARA e também pelas comorbidades dos pacientes.

A literatura é escassa sobre o estudo da conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, principalmente como foi avaliada em nosso estudo, ou seja, Angiotensina II arterial dividida pelo valor da Angiotensina I na veia e multiplicada por 100.

O paciente do grupo 1.1.1 apresentou 55% de conversão. Em nosso estudo, os pacientes que apresentaram cateterismo com resultado normal tiveram menor conversão de Angiotensina I em Angiotensina II do que aqueles que apresentaram resultado de cateterismo com lesão (41,6% x 89,27%). Seria o avanço da doença coronária favorecendo a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II ou o aumento da conversão de Angiotensina I em Angiotensina II favorecendo a piora da doença coronária?

Pacientes que não usavam medicação tiveram valor semelhante de conversão de Angio I em Angio II (grupo 1.1.1 55% e grupo 1.3.1 60%). Observamos que em usuários de iECA, o mesmo foi mais efetivo no paciente do grupo 1.3.2 que nos pacientes do grupo 1.1.2 (38,25% x 10%).

Usuários de ARA e cateterismo com lesão apresentaram conversão de 42,5%, enquanto os usuários de Beta Bloqueador apresentaram 48% de conversão em pacientes com cateterismo normal e 35,71% de conversão em pacientes com cateterismo com lesão. Nossos resultados sugerem que o Beta Bloqueador parece ser mais efetivo em reduzir a conversão de Angio I em Angio II em pacientes com coronariopatia mais avançada.

Entre os portadores de HAS, a conversão é discretamente maior naqueles com cateterismo normal, quando comparado àqueles com cateterismo com lesão. Pacientes sem HAS, porém com algum grau de coronariopatia apresentaram conversão de Angio I em Angio II de 37%.

O grupo 1.3.7, pacientes não usuários de iECA e cateterismo com lesão, apresentou conversão de Angio I em Angio II de 97,2%, (grupo 1.3: 89,27%). Esse resultado reforça a eficiência do iECA não redução da conversão de Angio I em Angio II.

Entre os pacientes submetidos a Angioplastia, observamos que apenas o grupo 2.2.3 e o paciente do grupo 2.2.6 apresentaram menor conversão de Angio I em Angio II após o procedimento. Os grupos 2.2.4 e 2.2.5 apresentaram maior conversão Angio I em Angio II após a Angioplastia. Estes resultados sugerem que um dos mecanismos de proteção do ARA pode ser uma menor conversão de Angio I em Angio II após a reperfusão, ou seja, Angioplastia. Entretanto, deve-se mencionar que em todos os subgrupos de pacientes submetidos a Angioplastia, a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II esteve menor que 50%.

Nossos resultados sugerem que não apenas o grau de coronariopatia como também os medicamentos usados pelo paciente e a presença ou ausência de HAS afetam a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II.

Está solidificado na literatura a oposição dos eixos Angio II/ECA/AT1 e Angio -(1-7)/ECA2/Mas. (Cm 2011)

Em nosso estudo, avaliamos a atividade da ECA2 através da relação arterial Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II.

Pacientes com cateterismo normal (grupo 1.1) apresentaram uma relação discretamente maior que pacientes com cateterismo com lesão (grupo 1.3): 1,234 x 1,193, respectivamente.

O paciente do grupo 1.1.1 apresentou relação Angio -(1-7)/Angio II de 0,36 e os pacientes do grupo 1.3.1 um valor de 0,5267, sugerindo que independente do grau de doença coronária, a relação Angio-(1-7)/Angio II é relativamente baixa.

Pacientes do grupo 1.1.2, apresentaram relação de 1,453 e o paciente do grupo 1.3.2 apresentou valor de 0,38. O uso de iECA em pacientes sem coronariopatia aumenta a relação

Angio-(1-7)/Angio II, podendo ser este mais um mecanismo de proteção deste fármaco. Porém tal mecanismo não seria tão eficiente em pacientes com algum grau de doença coronária.

Usuários de ARA com cateterismo com lesão apresentaram relação Angio-(1-7)/Angio II de 0,81, sugerindo que esse fármaco também aumentaria, ainda que discretamente a atividade da ECA2.

Entre usuários de Beta Bloqueador, a atividade da ECA2 aumentou de forma importante, principalmente entre os pacientes com cateterismo normal (grupo 1.1.4: 1,82). No grupo 1.3.4, a relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II foi 1,624. Nossos resultados sugerem que o aumento da atividade da ECA2 pelo uso de Beta Bloqueador é uma ferramenta importante na cardioproteção oferecida pelo fármaco.

Portadores de HAS, independente do grau de coronariopatia também apresentaram importante atividade de ECA2. Grupo 1.1.5: 1,234 e grupo 1.3.5: 1,505. Pacientes não hipertensos e portadores de algum grau de coronariopatia apresentaram relação Angio-(1-7)/Angio II de 0,36. Esses resultados sugerem que a presença de HAS pode ser um fator para aumentar a atividade da ECA2.

Entre os pacientes que não usaram iECA (todo o grupo cateterismo normal) e o grupo 1.3.7, observamos que neste grupo a relação Angio-(1-7)/Angio II foi 1,274. Em nosso estudo observamos que em pacientes portadores de algum grau de coronariopatia o uso do iECA parece diminuir a atividade da ECA2.

Os pacientes submetidos a Angioplastia (grupo 2) apresentaram aumento da atividade da ECA2 após a mesma (0,6725 antes e 0,8475 após). Porém, quando analisamos separadamente, observamos que este comportamento não é repetido em todos os subgrupos.

O grupo 2.2.3 apresentou diminuição da atividade da ECA2 após a Angioplastia (0,885 antes e 0,445 após). Pacientes portadores de HAS (grupo 2.2.5), embora tenham apresentado maior atividade da ECA2, também tiveram redução da mesma após a Angioplastia (0,76 antes e 0,6533 após).

Novamente usuários de Beta Bloqueador apresentaram maior atividade da ECA2 e, juntamente com o grupo 2.2.6, foram os únicos que apresentaram aumento da atividade da ECA2 após a Angioplastia. Grupo 2.2.4: 0,847 antes e 1,057 após. Paciente grupo 2.2.6: 0,41 antes e 1,43 após.

Li et al. avaliaram a relação arterial Angio II/Angio-(1-7) em 112 pacientes com suspeita ou coronariopatia conhecida submetidos a cateterismo. Seus resultados sugeriram que quanto mais grave a coronariopatia maior o valor de ambos os peptídeos. Porém, há um aumento

proporcionalmente maior nos níveis de Angiotensina II. Há ainda um aumento do TNF α , sugerindo um papel inflamatório na piora da coronariopatia. (Li et al. 2016)

Kaiming et al. estudaram cento e dez pacientes com insuficiência cardíaca prospectivamente. O perfil circulante e em os níveis dos peptídeos em equilíbrio no plasma foram aferidos usando técnicas de espectrometria e espectroscopia de massa. Durante o seguimento por uma média de 5,1 anos (4,7-5,7), vários desfechos clínicos foram aferidos usando todas as causas de mortalidade em pacientes hospitalizados. Os resultados deste estudo apontaram forte relação entre os níveis plasmáticos circulantes e em equilíbrio dos peptídeos estudados, sendo que elevada relação venosa circulante Angio-(1-7)/Angio II foi associada a maior sobrevida e elevada relação venosa em equilíbrio foi associada a menor duração de hospitalização. Interessante notar que neste estudo níveis individuais de Angio -(1-7) e Angio II falharam em prever a mortalidade ou a duração da hospitalização destes pacientes. (K et al. 2020)

Tabela 98: valores médios dos peptídeos circulantes e da relação Angio-(1-7)/Angio II (valores venosos). Modificado de Kaiming et al., 2020

Parâmetro	Total Pacientes (110)	Obito de qq causa (40)	Sobreviventes (70)
cir Angio-(1-7) pg/mL	2,6 pg/mL	2,4 pg/mL	3,5 pg/mL
cir Angio II pg/mL	4,9 pg/mL	6,5 pg/mL	4,4 pg/mL
cir Angio-(1-7)/Angio II	1,0 pg/mL	0,6 pg/mL	1,1 pg/mL
iECA	75	22	53
ARA	17	8	9
Beta Bloqueador	99	32	67

Em nossos pacientes, os resultados sugeriram que maior relação arterial Angio-(1-7)/Angio II seria um fator positivo para portadores de coronariopatia.

Avaliamos ainda a expressão de RNAm dos receptores ACE2, AT1 e Mas.

Nossos resultados sugerem que o receptor mais sensível a gravidade da coronariopatia em portadores de HAS é o receptor ACE2. O receptor AT1 tem discreta sensibilidade e o receptor Mas praticamente não sofre interferência do grau de doença coronária.

A relação AT1/Mas sugere que estes receptores sofrem alterações em sua expressão de magnitudes diferentes.

Pacientes portadores e não portadores de HAS submetidos a Angioplastia, apresentaram poucas alterações na expressão gênica dos três receptores estudados, bem como na relação AT1/Mas, sugerindo que nos pacientes deste estudo submetidos a Angioplastia, ou seja, com coronariopatia avançada, a presença ou ausência de HAS não foi um fator relevante para a expressão gênica dos receptores estudados.

Em pacientes usuários de ARA, o RNAm com maior expressão foi aquele para o gene ACE2 e o RNAm com menor expressão foi aquele para o gene Mas. Quando comparamos aos pacientes portadores de HAS e não hipertensos submetidos a Angioplastia, observamos que não houve muita diferença na expressão gênica destes três receptores e nem na relação AT1/Mas, sugerindo que o uso de ARA não interfere de forma relevante na expressão gênica dos mesmos.

Nossos resultados sugeriram que o grau de doença coronária, a presença ou não de HAS e o uso de ARA afetam pouco a expressão do RNAm para os receptores ACE2, AT1 e Mas, bem como a relação AT1/Mas.

J. Shrinidh et al. estudaram a sensibilidade dos receptores ACE2, AT1 e Mas a hipóxia e seus resultados sugeriram que os receptores ACE2 e Mas são sensíveis à mesma, mas não o receptor AT1. Uma possível explicação para o fenômeno seria a sua contribuição para a regeneração celular, através da otimização da via cardioprotetora do SRA. (J. S et al. 2019)

Interessante relatar os resultados do estudo de Tong et al., que em corações isolados de camundongos observaram que a ativação do receptor Mas durante o infarto do miocárdio contribuiu para o fenômeno de isquemia/reperfusão e sugeriu que a inibição da via de sinalização Mas-G seria uma nova estratégia terapêutica de cardioproteção. (T et al. 2012)

Diversos estudos apontam para o papel protetor da Angiotensina II intracelular durante altos níveis extracelulares deste peptídeo ou estimulação crônica do SRA intracelular. Estes efeitos seriam particularmente na mitocôndria e núcleo, mediados pelos receptores AT1 e AT2. Angiotensina II, através de receptores nucleares AT1 estimulariam a cascata de sinalização do receptor AT2, que envolve receptores AT2 e Mas. A estimulação de receptores nucleares de Angio II melhoraria a biogênese mitocondrial através da ativação de vias que protegem a célula contra o stress oxidativo. Apesar da maioria dos estudos apontarem os efeitos deletérios da Angio II, um número crescente de estudos tem apontado o seu papel protetor, oferecendo campo para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. (N, Re, and S 2019)

A expressão dos receptores ACE2, AT1 e Mas bem como o papel dos peptídeos do Sistema Renina-Angiotensina é extremamente complexa e constantemente novos estudos são publicados agregando novas informações a conceitos antes sedimentados.

8. Conclusão

Em nosso estudo dosamos os peptídeos do Sistema Renina-Angiotensina em 16 pacientes e avaliamos a expressão de RNAm para os receptores ACE2, AT1 e Mas em 13 pacientes.

Nossos resultados sugerem que:

- ✓ A Alamandina é em geral degradada no território vascular pulmonar em pacientes com cardiopatia isquêmica. No paciente com cateterismo normal, sem medicação, a Alamandina é formada. Este dado está de acordo com Máximo et al. 2014 em pacientes saudáveis;
- ✓ A Angiotensina-(1-7) é em geral formada no território pulmonar. Porém no paciente com Cateterismo normal ela é degradada;
- ✓ Em pacientes com cardiomiopatia os níveis de Angiotensina I são maiores no território arterial (aorta) em comparação ao sangue venoso. Essa diferença foi invertida após Angioplastia. Em pacientes normais a diferença artério-venosa também é negativa (nossos dados e Máximo et al. 2014);
- ✓ Como esperado, a Angiotensina II é formada no território vascular pulmonar. Em pacientes com lesão coronária, a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II está muito aumentada (média de até 91%);
- ✓ O tratamento com IECA, como esperado, reduziu a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II. Paradoxalmente a inativação de Alamandina aumentou nesses pacientes. Por outro lado a Angiotensina-(1-7) passou a ser formada no pulmão, nessa condição. O nível de Angiotensina I circulante (arterial e venoso) aumentou nesses pacientes.
- ✓ O tratamento com ARA aumentou a Angiotensina II no plasma e a atividade da ECA2 (avaliada pela relação Angio-(1-7)/Angio II).

- ✓ O tratamento com beta bloqueadores parece aumentar a atividade da ECA2.

Após a Angioplastia ocorreu:

- ✓ Aumento acentuado da concentração arterial de Alamandina sugerindo formação do peptídeo no território vascular pulmonar (DAV positiva).
- ✓ Redução do grau de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II.
- ✓ Reversão da DAV da Angiotensina I, compatível com degradação do peptídeo no território vascular pulmonar.
- ✓ Inversão da DAV da Angiotensina II sugerindo aumento leve da degradação deste peptídeo.
- ✓ O grau de doença coronária, a presença ou não de HAS e o uso de ARA afetaram pouco a expressão do RNAm para os receptores ACE2, AT1 e Mas, bem como a relação AT1/Mas em células circulantes (PBMC).
- ✓ Estudos futuros poderão estabelecer uma relação mais sólida entre as alterações observadas e o grau de isquemia miocárdica, levando ao estabelecimento de um novo marcador desta patologia.

9. Referências Bibliográficas

Ahmad, Sarfaraz, Jasmina Varagic, Leanne Groban, Louis J Dell'Italia, Sayaka Nagata, Neal D. Kon, and Carlos M. Ferrario. 2014. "Angiotensin-(1-12): A Chymase-Mediated Cellular Angiotensin II Substrate." *Current Hypertension Reports* 16 (5): 429. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0429-9>.

Almeida, A. P., B. C. Frábregas, M. M. Madureira, R. J. Santos, M. J. Campagnole-Santos, and R. A. Santos. 2000. "Angiotensin-(1-7) Potentiates the Coronary Vasodilatory Effect of Bradykinin in the Isolated Rat Heart." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Médicas E Biológicas / Sociedade Brasileira De Biofísica ... [et Al.]* 33 (6): 709–13.

Altin, Timucin, Mustafa Kilickap, Eralp Tutar, Sibel Turhan, Yusuf Atmaca, Sadi Gulec, Dervis Oral, and Cetin Erol. 2007. "The Relationship of Chronic Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Use and Coronary Collateral Vessel Development." *International Heart Journal* 48 (4): 435–42.

Anderson, Jeffrey L., Cynthia D. Adams, Elliott M. Antman, Charles R. Bridges, Robert M. Califf, Donald E. Casey, William E. Chavey, et al. 2007. "ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine." *Circulation* 116 (7): e148–304. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181940>.

Anvari, A., Z. Türel, A. Schmidt, N. Yilmaz, G. Mayer, K. Huber, E. Schuster, and M. Gottsauner-Wolf. 1999. "Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin II Receptor 1 Polymorphism in Coronary Disease and Malignant Ventricular Arrhythmias." *Cardiovascular Research* 43 (4): 879–83.

Averill, David B., Yuichiro Ishiyama, Mark C. Chappell, and Carlos M. Ferrario. 2003. "Cardiac Angiotensin-(1-7) in Ischemic Cardiomyopathy." *Circulation* 108 (17): 2141–46. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000092888.63239.54>.

Bader, Michael, Natalia Alenina, Miguel A. Andrade-Navarro, and Robson A. Santos. 2014. "MAS and Its Related G Protein-Coupled Receptors, Mrgprs." *Pharmacological Reviews* 66 (4): 1080–1105. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008136>.

Bader, M., J. Peters, O. Baltatu, D. N. Müller, F. C. Luft, and D. Ganten. 2001. "Tissue Renin-Angiotensin Systems: New Insights from Experimental Animal Models in Hypertension Research." *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* 79 (2-3): 76–102.

Basso, N., and N. A. Terragno. 2001. "History about the Discovery of the Renin-Angiotensin System." *Hypertension* 38 (6): 1246–49.

Benjamin, Emelia J., Paul Muntner, Alvaro Alonso, Marcio S. Bittencourt, Clifton W. Callaway, April P. Carson, Alanna M. Chamberlain, et al. 2019. "Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association." *Circulation* 139 (10): e56–66. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.

Benjamin, Emelia J., Salim S. Virani, Clifton W. Callaway, Alanna M. Chamberlain, Alexander R. Chang, Susan Cheng, Stephanie E. Chiuve, et al. 2018. "Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association." *Circulation* 137 (12): e67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.

Bøyum, A. 1968a. "Isolation of Leucocytes from Human Blood. Further Observations. Methylcellulose, Dextran, and Ficoll as Erythrocyteaggregating Agents." *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum* 97: 31–50.

———. 1968b. "Isolation of Mononuclear Cells and Granulocytes from Human Blood. Isolation of Mononuclear Cells by One Centrifugation, and of Granulocytes by Combining Centrifugation and Sedimentation at 1 G." *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum* 97: 77–89.

Bøyum, A. 1976. "Isolation of Lymphocytes, Granulocytes and Macrophages." *Scandinavian Journal of Immunology Suppl* 5 (June): 9–15.

Braszkowski, J. J., J. Własienko, W. Koziółkiewicz, A. Janecka, and K. Wiśniewski. 1991. "The 3-7 Fragment of Angiotensin II Is Probably Responsible for Its Psychoactive Properties." *Brain Research* 542 (1): 49–54.

Brembilla-Perrot, Béatrice, Olivier Huttin, Bérivan Azman, Jean M. Sellal, Jérôme Schwartz, Arnaud Olivier, Hugues Blangy, and Nicolas Sadoul. 2014. "Influence of the Mode of Management of Acute Myocardial Infarction on the Inducibility of Ventricular Tachyarrhythmias with Programmed Ventricular Stimulation after Myocardial Infarction." *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 16 (6): 352–57.

Campbell, Duncan J. 2003. "The Renin-Angiotensin and the Kallikrein-Kinin Systems." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35 (6): 784–91.

Campbell, Duncan J., Christopher J. Zeitz, Murray D. Esler, and John D. Horowitz. 2004. "Evidence against a Major Role for Angiotensin Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) in Angiotensin Peptide Metabolism in the Human Coronary Circulation." *Journal of Hypertension* 22 (10): 1971–76.

Carey, Robert M., and Helmy M. Siragy. 2003. "Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation." *Endocrine Reviews* 24 (3): 261–71. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0001>.

Chappell, M. C., N. T. Pirro, A. Sykes, and C. M. Ferrario. 1998. "Metabolism of Angiotensin-(1-7) by Angiotensin-Converting Enzyme." *Hypertension* 31 (1 Pt 2): 362–67.

Chomczynski, P. 1993. "A Reagent for the Single-Step Simultaneous Isolation of RNA, DNA and Proteins from Cell and Tissue Samples." *BioTechniques* 15 (3): 532–34, 536–37.

Chomczynski, P., and N. Sacchi. 1987. "Single-Step Method of RNA Isolation by Acid Guanidinium Thiocyanate-Phenol-Chloroform Extraction." *Analytical Biochemistry* 162 (1): 156–59. <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>.

Cm, Ferrario. 2011. "ACE2: More of Ang-(1-7) or Less Ang II?" *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. January 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045683/>.

Cole-Jeffrey, Colleen T., Carl J. Pepine, Michael J. Katovich, Maria B. Grant, Mohan K. Raizada, and Sugata Hazra. 2018. "Beneficial Effects of Angiotensin-(1-7) on CD34+ Cells From Patients With Heart Failure." *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 71 (3): 155–59. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000556>.

Coppo, Mirella, Manuela Bandinelli, Andrea Berni, Sara Galastri, Rosanna Abbate, Loredana Poggesi, Fabio Marra, Gian Franco Gensini, and Maria Boddi. 2011. "Ang II Upregulation of the T-Lymphocyte Renin-Angiotensin System Is Amplified by Low-Grade Inflammation in Human Hypertension." *American Journal of Hypertension* 24 (6): 716–23. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.32>.

Coutinho, Danielle C. O., Giselle Foureaux, Keyla D. L. Rodrigues, Rodrigo L. A. Salles, Patrícia L. Moraes, Tatiane M. Murça, Marilda L. A. De Maria, et al. 2014. "Cardiovascular Effects of Angiotensin A: A Novel Peptide of the Renin-Angiotensin System." *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS* 15 (4): 480–86. <https://doi.org/10.1177/1470320312474856>.

Donoghue, M., F. Hsieh, E. Baronas, K. Godbout, M. Gosselin, N. Stagliano, M. Donovan, et al. 2000. "A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9." *Circulation Research* 87 (5): E1–9.

Etelvino, Gisele Maia, Antônio Augusto Bastos Peluso, and Robson Augusto Souza Santos. 2014. "New Components of the Renin-Angiotensin System: Alamandine and the MAS-Related G Protein-Coupled Receptor D." *Current Hypertension Reports* 16 (6): 433. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0433-0>.

Fang, Lu, Xiao-Jun Du, Xiao-Ming Gao, and Anthony M. Dart. 2010. "Activation of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Extracellular Matrix and Inflammatory Gene Profile in Acute Myocardial Infarction." *Clinical Science (London, England: 1979)* 119 (4): 175–83. <https://doi.org/10.1042/CS20100011>.

Faramarz-Gaznagh, Sanaz, Yousef Rasmi, Mohammad-Hasan Khadem-Ansari, Mir-Hossein Seyed-Mohammadzad, Morteza Bagheri, Mohadeseh Nemati, Alireza Shirpoor, and Ehsan Sa boori. 2016. "Transcriptional Activity of Gene Encoding Subunits R1 and R2 of Interferon Gamma Receptor in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Slow Coronary Flow." *Journal of Medical Biochemistry* 35 (2): 144–49. <https://doi.org/10.1515/jomb-2015-0019>.

Ferreira, A. J., R. A. Santos, and A. P. Almeida. 2001. "Angiotensin-(1-7): Cardioprotective Effect in Myocardial Ischemia/reperfusion." *Hypertension* 38 (3 Pt 2): 665–68.

Fleming, Ingrid, Karin Kohlstedt, and Rudi Busse. 2006. "The Tissue Renin-Angiotensin System and Intracellular Signalling." *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 15 (1): 8–13.

Fyhrquist, F., and O. Saijonmaa. 2008. "Renin-Angiotensin System Revisited." *Journal of Internal Medicine* 264 (3): 224–36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x>.

Ganesh, Santhi K., Jungnam Joo, Kimberly Skelding, Laxmi Mehta, Gang Zheng, Kathleen O'Neill, Eric M. Billings, et al. 2011. "Time Course Analysis of Gene Expression Identifies Multiple Genes with Differential Expression in Patients with in-Stent Restenosis." *BMC Medical Genomics* 4 (February): 20. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-20>.

Gironacci, M. M., E. Adler-Graschinsky, C. Peña, and M. A. Enero. 1994. "Effects of Angiotensin II and Angiotensin-(1-7) on the Release of [3H]norepinephrine from Rat Atria." *Hypertension* 24 (4): 457–60.

Gorre, Frauke, and Hans Vandekerckhove. 2010. "Beta-Blockers: Focus on Mechanism of Action. Which Beta-Blocker, When and Why?" *Acta Cardiologica* 65 (5): 565–70. <https://doi.org/10.1080/ac.65.5.2056244>.

Habiyakare, Belthrand, Hiba Alsaadon, Michael L. Mathai, Alan Hayes, and Anthony Zulli. 2014. "Reduction of Angiotensin A and Alamandine Vasoactivity in the Rabbit Model of Atherogenesis: Differential Effects of Alamandine and Ang(1-7)." *International Journal of Experimental Pathology* 95 (4): 290–95. <https://doi.org/10.1111/iep.12087>.

"Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association | Circulation." n.d. Accessed January 25, 2019. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000558>.

Hojo, Y., U. Ikeda, T. Katsuki, O. Mizuno, H. Fujikawa, and K. Shimada. 2000. "Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme Cannot Prevent Increases in Angiotensin II Production in Coronary Circulation." *Heart (British Cardiac Society)* 83 (5): 574–76.

Hummon, Amanda B., Sharlene R. Lim, Michael J. Difilippantonio, and Thomas Ried. 2007. "Isolation and Solubilization of Proteins after TRIzol Extraction of RNA and DNA from Patient Material Following Prolonged Storage." *BioTechniques* 42 (4): 467–70, 472. <https://doi.org/10.2144/000112401>.

Jesus, Itamar Couto Guedes de, Sérgio Scalzo, Fabiana Alves, Kariny Marques, Cibele Rocha-Resende, Michael Bader, Robson A. Souza Santos, and Silvia Guatimosim. 2018. "Alamandine Acts via MrgD to Induce AMPK/NO Activation against ANG II Hypertrophy in Cardiomyocytes." *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 314 (6): C702–11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00153.2017>.

Kereiakes, Dean J. 2006. "Effects of GP IIb/IIIa Inhibitors on Vascular Inflammation, Coronary Microcirculation, and Platelet Function." *Reviews in Cardiovascular Medicine* 7 Suppl 4: S3–11.

Kiliszek, Marek, Beata Burzynska, Marcin Michalak, Monika Gora, Aleksandra Winkler, Agata Maciejak, Agata Leszczynska, Ewa Gajda, Janusz Kochanowski, and Grzegorz Opolski. 2012. "Altered Gene Expression Pattern in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Acute Myocardial Infarction." *PLoS One* 7 (11): e50054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050054>.

Kiliszek, Marek, Beata Burzyńska, Grzegorz Styczyński, Monika Maciag, Daniel Rabczenko, and Grzegorz Opolski. 2007. "A1166C Polymorphism of the Angiotensin AT1 Receptor (AT1R) Gene Alters Endothelial Response to Statin Treatment." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 45 (7): 839–42. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.151>.

Kim, S., and H. Iwao. 2000. "Molecular and Cellular Mechanisms of Angiotensin II-Mediated Cardiovascular and Renal Diseases." *Pharmacological Reviews* 52 (1): 11–34.

Kim, Yong Hoon, Ae-Young Her, Myung Ho Jeong, Byeong-Keuk Kim, Sung-Jin Hong, Seunghwan Kim, Chul-Min Ahn, et al. 2020. "ACE Inhibitors Versus ARBs in Patients With NSTEMI With Preserved LV Systolic Function Who Underwent PCI With New Generation Drug-Eluting Stents." *Angiology* 71 (2): 139–49. <https://doi.org/10.1177/0003319719884187>.

Konishi, Masanori, Go Haraguchi, Shunji Yoshikawa, Shigeki Kimura, Hiroshi Inagaki, and Mitsuaki Isobe. 2011. "Additive Effects of β -Blockers on Renin-Angiotensin System Inhibitors for Patients after Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Coronary Revascularization." *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 75 (8): 1982–91.

Kucharewicz, I., R. Pawlak, T. Matys, E. Chabielska, and W. Buczko. 2002. "Angiotensin-(1-7): An Active Member of the Renin-Angiotensin System." *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society* 53 (4 Pt 1): 533–40.

K, Wang, Basu R, Poglitsch M, Bakal Ja, and Oudit Gy. 2020. "Elevated Angiotensin 1-7/Angiotensin II Ratio Predicts Favorable Outcomes in Patients With Heart Failure." *Circulation. Heart Failure*. June 25, 2020.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580658/?from_single_result=32580658&show_create_notification_links=False.

Laurent, Stéphane. 2017. "Antihypertensive Drugs." *Pharmacological Research* 124 (October): 116–25. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.026>.

Lautner, Roberto Queiroga, Daniel C. Villela, Rodrigo A. Fraga-Silva, Neiva Silva, Thiago Verano-Braga, Fabiana Costa-Fraga, Joachim Jankowski, et al. 2013. "Discovery and Characterization of Alamandine: A Novel Component of the Renin-Angiotensin System." *Circulation Research* 112 (8): 1104–11. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301077>.

Liu, Tong-tao, Li-li Wang, Sheng-xia Fang, and Chong-qi Jia. 2012. "Association of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase p22phox Gene 549C>T Polymorphism with Coronary Artery Disease." *Chinese Medical Journal* 125 (8): 1416–19.

Loot, Annemarieke E., Anton J. M. Roks, Robert H. Henning, René A. Tio, Albert J. H. Suurmeijer, Frans Boomsma, and Wiek H. van Gilst. 2002. "Angiotensin-(1-7) Attenuates the Development of Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats." *Circulation* 105 (13): 1548–50.

Mehri, Sounira, Sinda Mahjoub, Abdeljelil Farhati, Rafik Bousaada, Saïda Ben Arab, Bruno Baudin, and Mohamed Hammami. 2011. "Angiotensinogen Gene Polymorphism in Acute Myocardial Infarction Patients." *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS* 12 (1): 42–47. <https://doi.org/10.1177/1470320310376425>.

Metzger, R., M. Bader, T. Ludwig, C. Berberich, B. Bunnemann, and D. Ganten. 1995. "Expression of the Mouse and Rat Mas Proto-Oncogene in the Brain and Peripheral Tissues." *FEBS Letters* 357 (1): 27–32.

Mirabito Colafella, Katrina M., Dominique M. Bovée, and A. H. Jan Danser. 2019. "The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Therapeutic Targets." *Experimental Eye Research* 186: 107680. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.05.020>.

Mokretar, Katya, Hristo Velinov, Arman Postadzhiyan, and Margarita Apostolova. 2016. "Association of Polymorphisms in Endothelial Nitric Oxide Synthesis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System with Developing of Coronary Artery Disease in Bulgarian Patients." *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 20 (2): 67–73. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0195>.

Najafi, Mohammad, Behnam Alipoor, Mohammad Shabani, Abdollah Amirfarhangi, and Hassan Ghasemi. 2012. "Association between rs4673 (C/T) and rs13306294 (A/G) Haplotypes of NAD(P)H Oxidase p22phox Gene and Severity of Stenosis in Coronary Arteries." *Gene* 499 (1): 213–17. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.02.032>.

N, Escobales, Nuñez Re, and Javadov S. 2019. "Mitochondrial Angiotensin Receptors and Cardioprotective Pathways." *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. June 1, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978131/>.

Nguyen, Geneviève. 2007. "The (pro)renin Receptor: Pathophysiological Roles in Cardiovascular and Renal Pathology." *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 16 (2): 129–33. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328040bfab>.

Nikitin, Alexey G., Dmitry A. Chistiakov, Larissa O. Minushkina, Dmitry A. Zateyshchikov, and Valery V. Nosikov. 2010. "Association of the CYBA, PPARGC1A, PPARG3, and PPARD Gene Variants with Coronary Artery Disease and Metabolic Risk Factors of Coronary Atherosclerosis in a Russian Population." *Heart and Vessels* 25 (3): 229–36. <https://doi.org/10.1007/s00380-009-1159-9>.

Okada, Takenori, Hideya Yamamoto, Tomokazu Okimoto, Masaya Otsuka, Ken Ishibashi, Yoshihiro Dohi, Takashi Fujii, et al. 2011. "Beneficial Effects of Valsartan on Target Lesion Revascularization after Percutaneous Coronary Interventions with Bare-Metal Stents." *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 75 (7): 1641–48.

Oliveira, Aline Cristina, Marcos Barrouin Melo, Daisy Motta-Santos, A. Augusto Peluso, Fernando Souza-Neto, Rafaela F. da Silva, Jonathas F. Q. Almeida, et al. 2019. "Genetic Deletion of the Alamandine Receptor MRGD Leads to Dilated Cardiomyopathy in Mice." *American Journal of*

Physiology. Heart and Circulatory Physiology 316 (1): H123–33.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00075.2018>.

Oliveira Alvim, Rafael de, Paulo Caleb Junior Lima Santos, Rodrigo Gonçalves Dias, Mariliza Velho Rodrigues, Roberto de Sa Cunha, José Geraldo Mill, Wilson Nadruz Junior, José Eduardo Krieger, and Alexandre Costa Pereira. 2012. “Association between the C242T Polymorphism in the p22phox Gene with Arterial Stiffness in the Brazilian Population.” *Physiological Genomics* 44 (10): 587–92.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00122.2011>.

Ondetti, M. A., B. Rubin, and D. W. Cushman. 1977. “Design of Specific Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme: New Class of Orally Active Antihypertensive Agents.” *Science (New York, N.Y.)* 196 (4288): 441–44.

Paquette, Katryn, Rafael Oliveira Fernandes, Li Feng Xie, Anik Cloutier, Catherine Fallaha, Camille Girard-Bock, Muhammad Oneeb Rehman Mian, et al. 2018. “Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm.” *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 72 (4): 918–28. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11397>.

Park, Byung Mun, Hoang Thi Ai Phuong, Lamei Yu, and Sunn Hee Kim. 2018. “Alamandine Protects the Heart Against Reperfusion Injury via the MrgD Receptor.” *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 82 (10): 2584–93. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1381>.

Paul, Martin, Ali Poyan Mehr, and Reinhold Kreutz. 2006. “Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems.” *Physiological Reviews* 86 (3): 747–803. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2005>.

Peach, M. J. 1977. “Renin-Angiotensin System: Biochemistry and Mechanisms of Action.” *Physiological Reviews* 57 (2): 313–70.

Phillips, M. I., E. A. Speakman, and B. Kimura. 1993. “Levels of Angiotensin and Molecular Biology of the Tissue Renin Angiotensin Systems.” *Regulatory Peptides* 43 (1-2): 1–20.

Sandoval, Julio, Leonardo Del Valle-Mondragón, Felipe Masso, Nayeli Zayas, Tomás Pulido, Ricardo Teijeiro, Hector Gonzalez-Pacheco, et al. 2020. “Angiotensin Converting Enzyme 2 and Angiotensin (1-7) Axis in Pulmonary Arterial Hypertension.” *The European Respiratory Journal*, April. <https://doi.org/10.1183/13993003.02416-2019>.

Santos, R. A., J. M. Brum, K. B. Brosnihan, and C. M. Ferrario. 1990. "The Renin-Angiotensin System during Acute Myocardial Ischemia in Dogs." *Hypertension* 15 (2 Suppl): 1121–27.

Santos, R. A., and M. J. Campagnole-Santos. 1994. "Central and Peripheral Actions of Angiotensin-(1-7)." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Médicas E Biológicas / Sociedade Brasileira De Biofísica ... [et Al.]* 27 (4): 1033–47.

Santos, R. A., M. J. Campagnole-Santos, and S. P. Andrade. 2000. "Angiotensin-(1-7): An Update." *Regulatory Peptides* 91 (1-3): 45–62.

Santos, R. a. S., F. Frézard, and A. J. Ferreira. 2005. "Angiotensin-(1-7): Blood, Heart, and Blood Vessels." *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents* 3 (4): 383–91.

Santos, Robson A. S., Anderson J. Ferreira, Ana Paula Nadu, Aline N. G. Braga, Alvaire Pinto de Almeida, Maria José Campagnole-Santos, Ovidiu Baltatu, Radu Iliescu, Timothy L. Reudelhuber, and Michael Bader. 2004. "Expression of an Angiotensin-(1-7)-Producing Fusion Protein Produces Cardioprotective Effects in Rats." *Physiological Genomics* 17 (3): 292–99. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00227.2003>.

Santos, Robson A. S., Ana C. Simoes e Silva, Christine Maric, Denise M. R. Silva, Raquel Pillar Machado, Insa de Buhr, Silvia Heringer-Walther, et al. 2003a. "Angiotensin-(1-7) Is an Endogenous Ligand for the G Protein-Coupled Receptor Mas." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (14): 8258–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100>.

Santos, Robson A. S., Ana C. Simoes e Silva, Christine Maric, Denise M. R. Silva, Raquel Pillar Machado, Insa de Buhr, Silvia Heringer-Walther, et al. 2003b. "Angiotensin-(1-7) Is an Endogenous Ligand for the G Protein-Coupled Receptor Mas." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (14): 8258–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100>.

Saud, Claudia Guerra Murad, Amália Faria Dos Reis, Arlisa Monteiro de Castro Dias, Rosemery Nunes Cardoso, Ana Cristina Klem Vargas Carneiro, Leandro Pereira de Souza, Ana Beatriz Monteiro Fonseca, Georgina Severo Ribeiro, and Carlos Augusto Cardozo de Faria. 2010. "AGT*M235T Polymorphism in Acute Ischemic Cardiac Dysfunction: The Gisca Project." *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 95 (2): 144–52.

Schaefer, U., T. Kurz, H. Bonnemeier, A. Dendorfer, F. Hartmann, H. Schunkert, and G. Richardt. 2007. "Intracoronary Enalaprilat during Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Alleviation of Postischaemic Neurohumoral and Inflammatory Stress?" *Journal of Internal Medicine* 261 (2): 188–200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01757.x>.

Shen, Yi-Hui, Xi-Ru Chen, Chun-Xi Yang, Bo-Xun Liu, and Peng Li. 2018. "Alamandine Injected into the Paraventricular Nucleus Increases Blood Pressure and Sympathetic Activation in Spontaneously Hypertensive Rats." *Peptides* 103 (May): 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.014>.

Silva, Analina R. Da, Sébastien Lenglet, Federico Carbone, Fabienne Burger, Aline Roth, Luca Liberale, Aldo Bonaventura, et al. 2017. "Alamandine Abrogates Neutrophil Degranulation in Atherosclerotic Mice." *European Journal of Clinical Investigation* 47 (2): 117–28. <https://doi.org/10.1111/eci.12708>.

S, Nagata, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, and Kitamura K. 2006. "Isolation and Identification of Proangiotensin-12, a Possible Component of the Renin-Angiotensin System." *Biochemical and Biophysical Research Communications*. December 1, 2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045572/>.

Takase, Hiroyuki, Masaya Sugiyama, Ai Nakazawa, Takayuki Toriyama, Kunihiro Hayashi, Takatoshi Goto, Koichi Sato, Koshiro Ikeda, Ryuzo Ueda, and Yasuaki Dohi. 2003. "Increased Endogenous Endothelin-1 in Coronary Circulation Is Associated with Restenosis after Coronary Angioplasty." *The Canadian Journal of Cardiology* 19 (8): 902–6.

Timmermans, P. B., P. C. Wong, A. T. Chiu, W. F. Herblin, P. Benfield, D. J. Carini, R. J. Lee, R. R. Wexler, J. A. Saye, and R. D. Smith. 1993. "Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists." *Pharmacological Reviews* 45 (2): 205–51.

Tipnis, S. R., N. M. Hooper, R. Hyde, E. Karran, G. Christie, and A. J. Turner. 2000. "A Human Homolog of Angiotensin-Converting Enzyme. Cloning and Functional Expression as a Captopril-Insensitive Carboxypeptidase." *The Journal of Biological Chemistry* 275 (43): 33238–43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>.

Turner, Anthony J., and Nigel M. Hooper. 2002. "The Angiotensin-Converting Enzyme Gene Family: Genomics and Pharmacology." *Trends in Pharmacological Sciences* 23 (4): 177–83.

T, Zhang, Li Z, Dang H, Chen R, Liaw C, Tran Ta, Boatman Pd, Connolly Dt, and Adams Jw. 2012. "Inhibition of Mas G-Protein Signaling Improves Coronary Blood Flow, Reduces Myocardial Infarct Size, and Provides Long-Term Cardioprotection." *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. January 1, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003054/>.

Villela, Daniel C., Danielle G. Passos-Silva, and Robson A. S. Santos. 2014. "Alamandine: A New Member of the Angiotensin Family." *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 23 (2): 130–34. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000441052.44406.92>.

Villela, Daniel, Julia Leonhardt, Neal Patel, Jason Joseph, Sebastian Kirsch, Anders Hallberg, Thomas Unger, et al. 2015. "Angiotensin Type 2 Receptor (AT2R) and Receptor Mas: A Complex Liaison." *Clinical Science (London, England: 1979)* 128 (4): 227–34. <https://doi.org/10.1042/CS20130515>.

Walther, T., N. Wessel, N. Kang, A. Sander, C. Tschöpe, H. Malberg, M. Bader, and A. Voss. 2000. "Altered Heart Rate and Blood Pressure Variability in Mice Lacking the Mas Protooncogene." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Médicas E Biológicas / Sociedade Brasileira De Biofísica ... [et Al.]* 33 (1): 1–9.

Wang, Wen-Zhu. 2013. "Association between T174M Polymorphism in the Angiotensinogen Gene and Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis." *Journal of Geriatric Cardiology: JGC* 10 (1): 59–65. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010>.

Wang, Yu-Jing, and Yan Pan. 2012. "Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis." *Molecular Medicine Reports* 6 (4): 884–88. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1011>.

Wollert, K. C., and H. Drexler. 1999. "The Renin-Angiotensin System and Experimental Heart Failure." *Cardiovascular Research* 43 (4): 838–49.

Wright, J. W., and J. W. Harding. 1995. "Brain Angiotensin Receptor Subtypes AT1, AT2, and AT4 and Their Functions." *Regulatory Peptides* 59 (3): 269–95.

Xu, H., S. Ma, F.-Y. Tang, Y. Chen, H. Zhou, M. Chen, B. Wang, X. Liu, and X. Xie. 2016. "Association between NAD(P)H Oxidase p22phox Gene Variants and Acute Myocardial Infarction in a Han Chinese Population." *Herz* 41 (5): 428–34. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4391-3>.

Ye, Minghao, Jan Wysocki, Parveen Naaz, Mohammad Reza Salabat, Michael S. LaPointe, and Daniel Batlle. 2004. "Increased ACE 2 and Decreased ACE Protein in Renal Tubules from Diabetic Mice: A Renoprotective Combination?" *Hypertension* 43 (5): 1120–25. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000126192.27644.76>.

Yokoyama, Jin, Takumi Higuma, Hirofumi Tomita, Naoki Abe, Koichi Oikawa, Takayuki Fujiwara, Takashi Yokota, et al. 2009. "Impact of Telmisartan on Coronary Stenting in Patients with Acute Myocardial Infarction Compared with Enalapril." *International Journal of Cardiology* 132 (1): 114–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.003>.

Zeitz, Christopher J., Duncan J. Campbell, and John D. Horowitz. 2003. "Myocardial Uptake and Biochemical and Hemodynamic Effects of ACE Inhibitors in Humans." *Hypertension* 41 (3): 482–87. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000054976.67487.08>.

Zhu, Min, Minjun Yang, Jiangbo Lin, Huanhuan Zhu, Yifei Lu, Bing Wang, Yinshen Xue, et al. 2017. "Association of Seven Renin Angiotensin System Gene Polymorphisms with Restenosis in Patients Following Coronary Stenting." *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS* 18 (1): 1470320316688774. <https://doi.org/10.1177/1470320316688774>.

Zisman, Lawrence S., Glenn E. Meixell, Michael R. Bristow, and Charles C. Canver. 2003. "Angiotensin-(1-7) Formation in the Intact Human Heart: In Vivo Dependence on Angiotensin II as Substrate." *Circulation* 108 (14): 1679–81. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000094733.61689.D4>.

10. Apêndice

10.1. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.1 - n=1)

Tabela 99: Concentração Plasmática e a DAV das Angiotensinas em Pacientes sem Medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	1	19,0757			
Alamandina Cat V	1	15,6604			
Alamandina DAV	1	3,4153			
Angiotensina-(1-7) Cat A	1	1,3318			
Angiotensina-(1-7) Cat V	1	3,4986			
Angiotensina-(1-7) DAV	1	-2,1668			
Angiotensina I Cat A	1	5,7477			
Angiotensina I Cat V	1	6,6400			
Angiotensina I DAV	1	-0,8923			
Angiotensina II Cat A	1	3,6652			
Angiotensina II Cat V	1	3,1658			
Angiotensina II DAV	1	0,4994			

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo

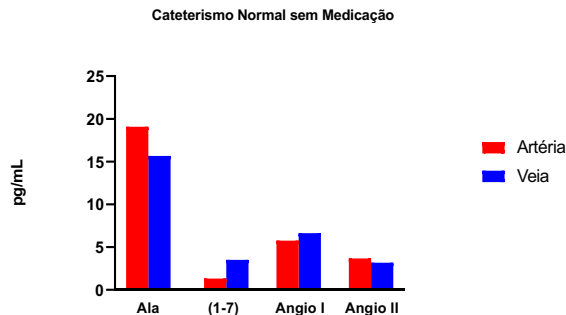


Figura 64: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo normal (n=1). A: artéria; V: veia.

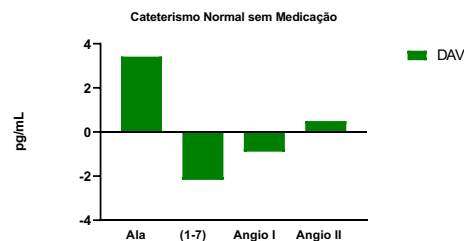


Figura 65: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem uso de medicação e com resultado de cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa

10.2. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem medicação e Cateterismo normal (Grupo 1.1.1)?

Tabela 100: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos(%) /Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	1	21			
Angiotensina-(1-7)	1	-62			

Valor positivo: formação

Valor negativo: degradação

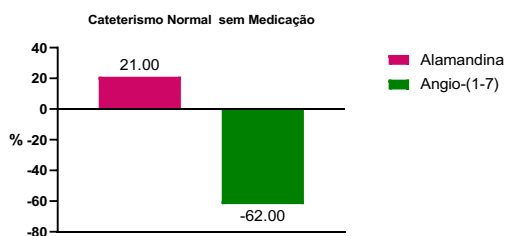


Figura 66: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem uso de medicação e com resultado do de cateterismo normal (n=1). Valores em porcentagem.

10.3. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal (Grupo 1.1.1)?

Tabela 101: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos(%) /Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	1	55			

10.4. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal?

Tabela 102: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	1	0,36			

10.5. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes usuários de iECA com Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento)?

Grupo 1.3.2 - n=1)

Tabela 103: Concentração Plasmática e DAV das Angiotensinas em Pacientes usuários de iECA Submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Lesão (Cateterismo isolado e 1º. Tempo da Angioplastia)

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	1	19,66			
Alamandina Cat V	1	14,16			
Alamandina DAV	1	5,5			
Angiotensina-(1-7) Cat A	1	1,166			
Angiotensina-(1-7) Cat V	1	5,998			
Angiotensina-(1-7)	1	-4,832			
Angiotensina I Cat A	1	74,64			
Angiotensina I Cat V	1	29,65			
Angiotensina I DAV	1	44,99			
Angiotensina IICat A	1	2,999			
Angiotensina IICat V	1	2,458			
Angiotensina IIDAV	1	0,541			

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo

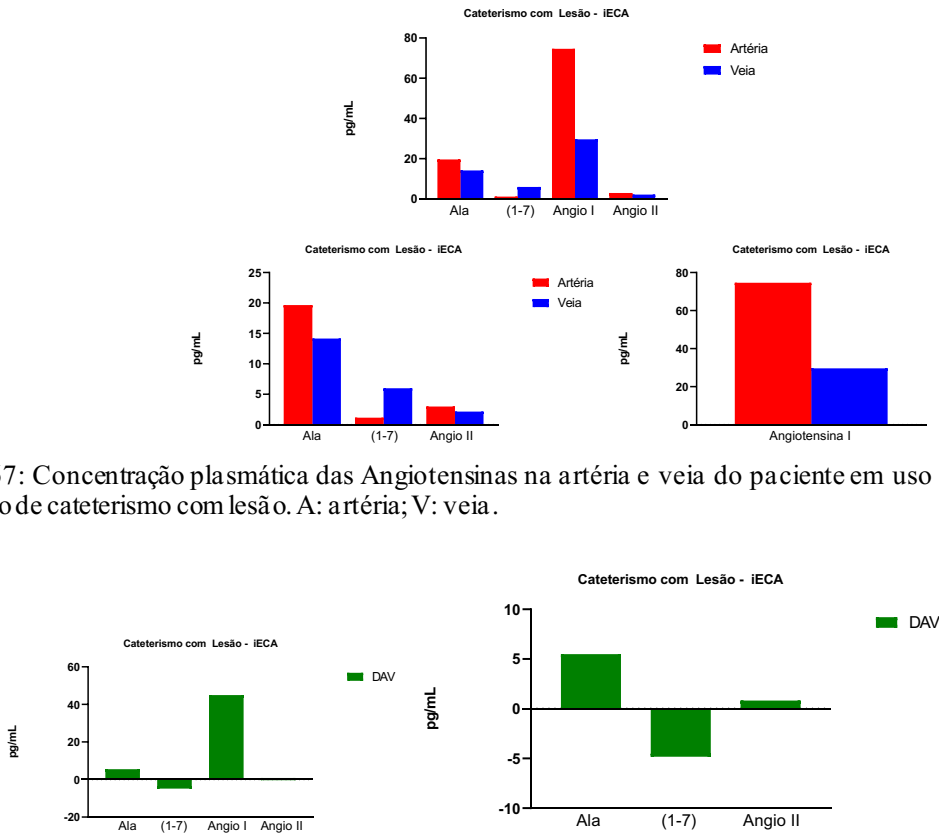


Figura 67: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo com lesão. A: artéria; V: veia.

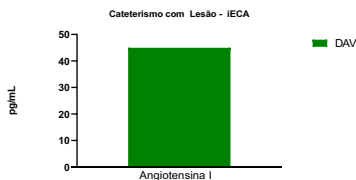


Figura 68: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente em uso de iECA e com resultado de cateterismo com lesão + 1º. tempo Angioplastia. DAV: diferença artério-venosa

10.6. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?

Tabela 104: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	1	38			
Angiotensina-(1-7)	1	-80			

Valor positivo: formação Valor negativo: degradação

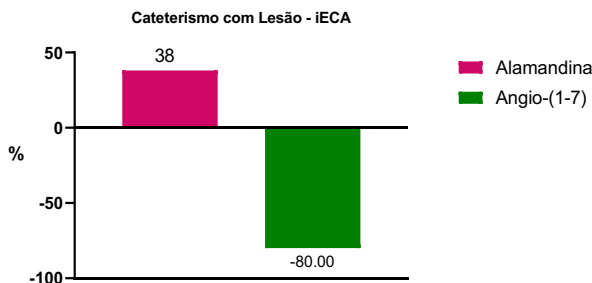


Figura 69: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes usuários de iECA e com resultado de cateterismo com lesão (n=1). Valores em porcentagem.

10.7. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?

Tabela 105: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	1	10			

10.8. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes usuários de iECA e Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia (antes do procedimento) (Grupo 1.3.2)?

Tabela 106: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes usuários de iECA submetidos ao Cateterismo com Lesão + 1º. Tempo da Angioplastia

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	1	0,38			

10.9. Qual o valor absoluto e a DAV das Angiotensinas na artéria e veia de pacientes sem iECA submetidos ao Cateterismo com resultado normal? (Grupo 1.1.7 - n=1)

Tabela 107: Concentração Plasmática e DAV das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos ao Cateterismo Cardíaco com Resultado Normal

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Cat A	1	19,0757			
Alamandina Cat V	1	15,6604			
Alamandina DAV	1	3,4153			
Angiotensina-(1-7) Cat A	1	1,3318			
Angiotensina-(1-7) Cat V	1	3,4986			
Angiotensina-(1-7)	1	-2,1668			
Angiotensina I Cat A	1	5,7477			
Angiotensina I Cat V	1	6,64			
Angiotensina I DAV	1	-0,8923			
Angiotensina II Cat A	1	3,6652			
Angiotensina II Cat V	1	3,1658			
Angiotensina IIDAV	1	0,4994			

Cat A: artéria Cateterismo Cat V: veia Cateterismo

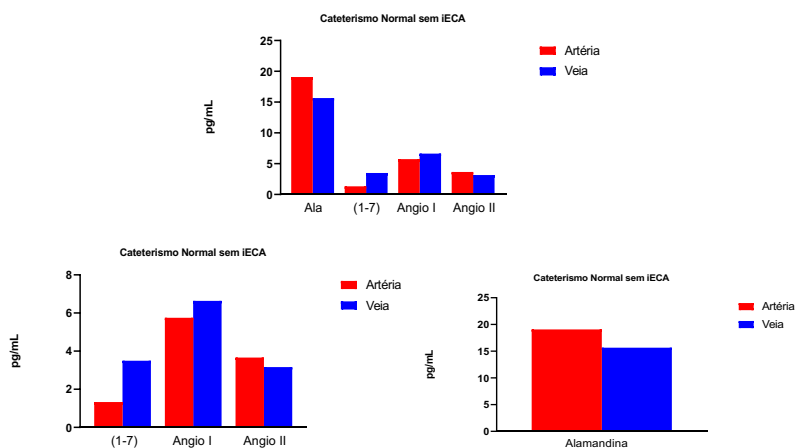


Figura 70: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente sem iECA e com resultado de cateterismo normal. A: artéria; V: veia.

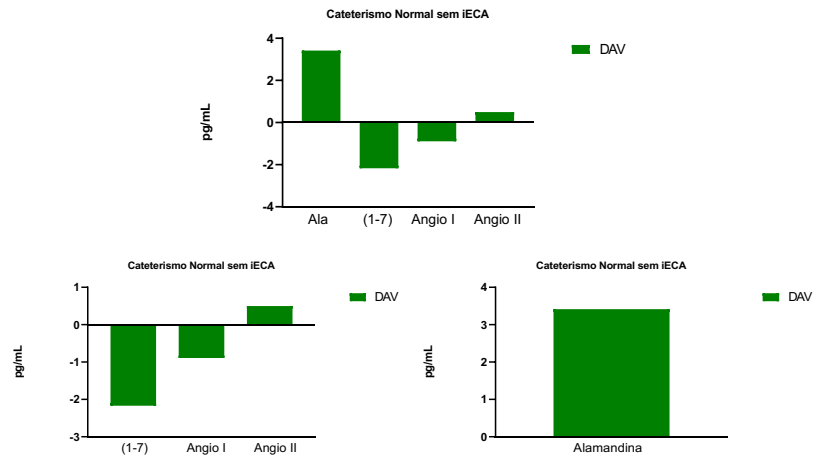


Figura 71: Diferença artério-venosa das Angiotensinas no paciente sem iECA com Cateterismo normal. DAV: diferença artério-venosa

10.10. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7) dos pacientes sem iECA e Cateterismo normal (Grupo 1.1.7)?

Tabela 108: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina	1	21			
Angiotensina-(1-7)	1	-62			

Valor positivo: formação
Valor negativo: degradação

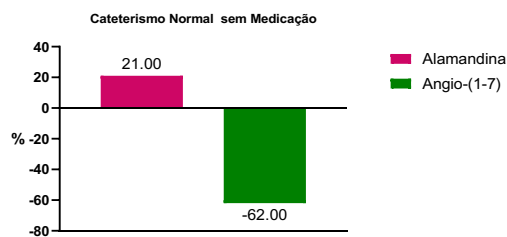


Figura 72: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em pacientes sem iECA e com resultado de cateterismo normal (n=1). Valores em porcentagem.

10.11. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II dos pacientes sem iECA e Cateterismo normal (Grupo 1.1.7)?

Tabela 109: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II em Pacientes sem uso de medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria)	1	55			

10.12. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) nos pacientes sem medicação (iECA, ARA ou B-Bloc) e Cateterismo normal?

Tabela 110: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2) em Pacientes sem uso de iECA submetidos ao Cateterismo normal

Peptídeos / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II	1	0,36			

10.13. Qual o valor das Angiotensinas na artéria e veia, antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS? (Grupo 2.2.6 - n=1)

Tabela 111: Concentração Plasmática das Angiotensinas em Pacientes sem HAS Submetidos a Angioplastia

Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina Angio A1	1	47,31			
Alamandina Angio A2	1	14,83			
Alamandina Angio V1	1	50,06			
Alamandina Angio V2	1	30,65			
Angiotensina-(1-7) Angio A1	1	1,541			
Angiotensina-(1-7) Angio A2	1	2,041			
Angiotensina-(1-7) Angio V1	1	6,081			
Angiotensina-(1-7) Angio V2	1	0,5414			
Angiotensina I Angio A1	1	32,15			
Angiotensina I Angio A2	1	27,77			
Angiotensina I Angio V1	1	17,58			
Angiotensina I Angio V2	1	51,29			
Angiotensina II Angio A1	1	3,707			
Angiotensina II Angio A2	1	2,957			
Angiotensina II Angio V1	1	4,248			
Angiotensina II Angio V2	1	7,247			

Angio A1: artéria Angioplastia (antes do procedimento)

Angio A2: artéria Angioplastia (após o procedimento)

Angio V1: veia Angioplastia (antes do procedimento)

Angio V2: veia Angioplastia (após o procedimento)

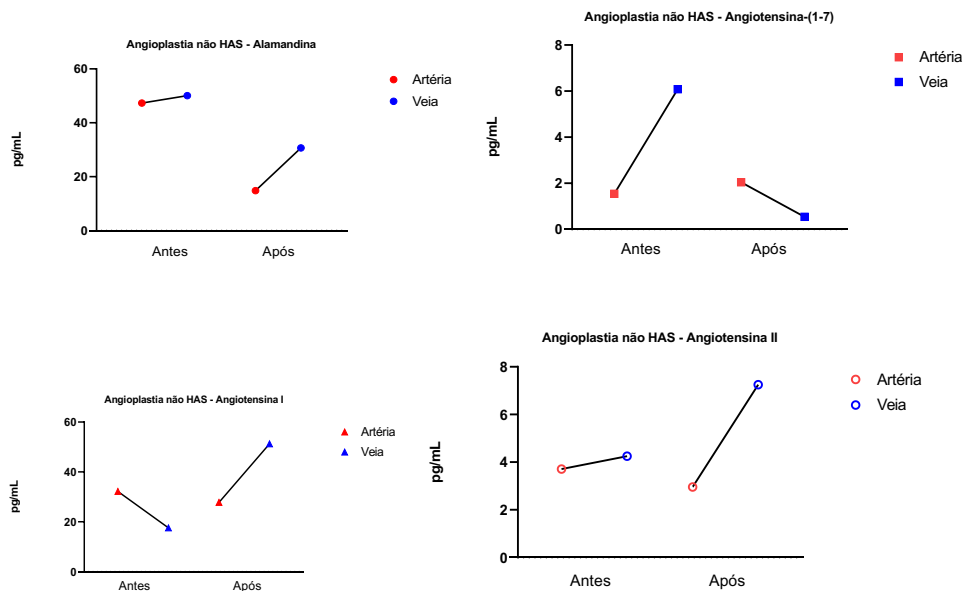


Figura 73: Concentração plasmática das Angiotensinas na artéria e veia do paciente não portador de HAS e que realizou a Angioplastia. A1: artéria antes do procedimento; V1: veia antes do procedimento; A2: artéria depois do procedimento; V2: veia depois do procedimento.

10.14. Qual a DAV das Angiotensinas, antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS?

Tabela 112: Diferença Artério-Venosa das Angiotensinas em Pacientes sem HAS submetidos a Angioplastia

DAV Peptídeos(pg/mL)/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina DAV1	1	-2,749			
Alamandina DAV2	1	-15,83			
Angiotensina-(1-7) DAV1	1	-4,54			
Angiotensina-(1-7) DAV2	1	1,499			
Angiotensina I DAV1	1	14,58			
Angiotensina I DAV2	1	-23,52			
Angiotensina IIDAV1	1	-0,5762			
Angiotensina IIDAV2	1	-4,290			

DAV₁: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (1º. Tempo)

DAV₂: diferença artério-venosa dos pacientes submetidos a Angioplastia (2º. Tempo)

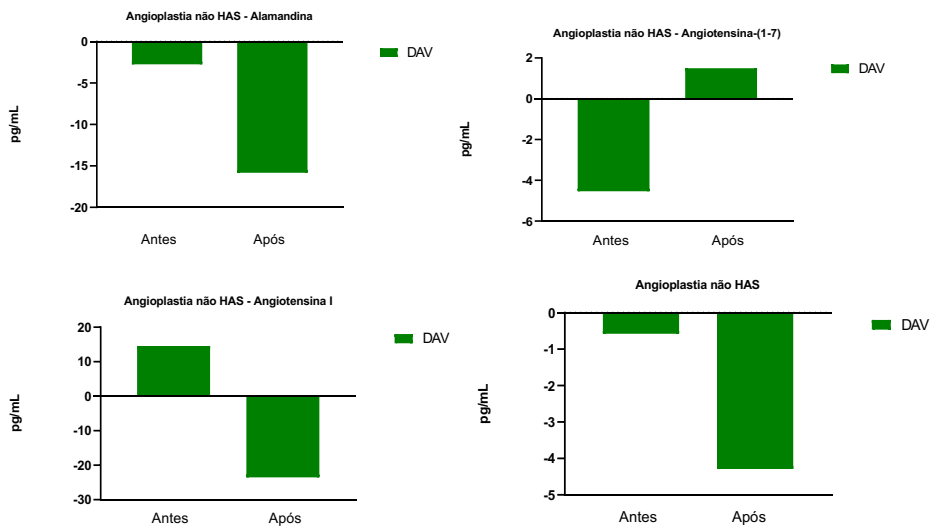


Figura 74: Diferença artério-venosa das Angiotensinas na Angioplastia de pacientes sem HAS. DAV1: diferença artério-venosa antes do procedimento; DAV2: diferença artério-venosa após o procedimento.

10.15. Qual o grau de degradação ou formação da Alamandina e da Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, nos pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?

Tabela 113: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Alamandina antes	1	-6			
Alamandina após	1	-52			
Angiotensina-(1-7) antes	1	-75			
Angiotensina-(1-7) após	1	276			

Valor positivo: formação

Valor negativo: degradação

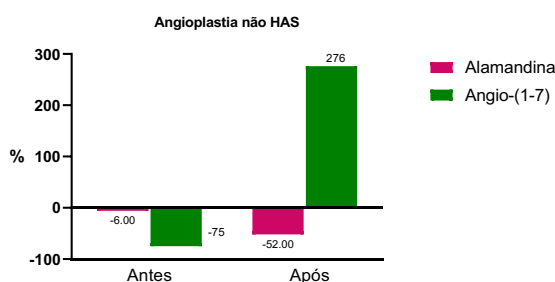


Figura 75: Degradação/formação da Alamandina e Angiotensina-(1-7), antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (n=1)

10.16. Qual a taxa de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?

Tabela 114: Taxa de conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS

Peptídeos(%) / Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina I(veia)/ Angiotensina II(artéria) antes	1	13			
Angiotensina I (veia)/ Angiotensina II (artéria) após	1	8			

10.17. Qual o valor da razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia, em pacientes sem HAS (Grupo 2.2.6)?

Tabela 115: Razão Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial (atividade da ECA2), antes e após a Angioplastia em pacientes sem HAS

Peptídeos/Variável	n	Média	SEM	Mínimo	Máximo
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II antes	1	0,41			
Angiotensina-(1-7)/ Angiotensina II após	1	1,43			

11. Anexos

11.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N° :

SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO N° APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: N° APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Avaliação do Perfil das Angiotensinas em Pacientes Cardiopatas Submetidos a Angioplastia Percutânea”

ORIENTADOR: Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos.

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, coordenador do INCT-NanoBiofar (Instituto Nacional em NanoBiofarmacêutica) - Belo Horizonte/MG.

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM 10.855-MG

CO-ORIENTADOR : Prof. Dr. Bruno Ramos Nascimento.

CARGO/FUNÇÃO: Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFMG / Médico do Serviço de Hemodinâmica do HC-UFMG - Belo Horizonte/MG.

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM 41.491-MG

UNIDADE DO HC-UFMG: Serviço de Hemodinâmica/ Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular

PESQUISADOR: Prof. Dr. Carlos Antônio Mascia Gottschall

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador responsável pela linha de pesquisa em Angioplastia e Implantes Intracoronarianos do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre/RS.

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM 2.862-RS

PESQUISADORA : Renata da Cunha Ribeiro

CARGO/FUNÇÃO: Médica Anestesiologista, aluna do programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM 37.591-MG

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

Você está sendo convidado a participar voluntariamente do estudo “**Avaliação do Perfil da Alamandina e Angiotensina-(1-7) em Paciente Cardiopata Submetido a Angioplastia Percutânea**” por ter uma indicação clínica a realização de cateterismo cardíaco e, dependendo do resultado do mesmo, angioplastia percutânea. Antes de decidir se deseja participar deste estudo, é importante entender porque a pesquisa está sendo realizada, quais os exames e procedimentos estão envolvidos neste estudo, e quais são os possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Leve o tempo que precisar para ler as informações presentes neste documento e sinta-se a vontade para fazer perguntas. A médica do estudo e a equipe estarão a sua disposição para responder qualquer dúvida que você tenha sobre esta pesquisa. Se você estiver participando de algum outro estudo, você infelizmente não poderá participar deste estudo .

Os objetivos e procedimentos da pesquisa.

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque você teve uma indicação clínica a realização de cateterismo cardíaco e, dependendo do resultado do mesmo, angioplastia percutânea. Pessoas que sentem dor no peito, acompanhada ou não de outros sintomas, geralmente procuram atendimento médico. No serviço médico o paciente é atendido e se fica caracterizado síndrome coronariana aguda de alto risco (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST, a pessoa é internada para a realização de cateterismo cardíaco.

O presente estudo tem como objetivo colher sangue durante a realização do cateterismo para dosagem de algumas substâncias importantes na regulação e funcionamento do sistema cardiovascular.

O cateterismo cardíaco é um exame realizado com anestesia local e sedação leve. Punciona-se a artéria femural (localizada na virilha) e através dela um catéter é colocado até próximo da artéria coronária. Neste ponto uma injeção de contraste é feita e através de um sistema de radioscopia (espécie de raio x) é feito o estudo da anatomia da coronária. Se existe indicação

clínica, já é realizada a angioplastia, que é a colocação do stent no local da artéria coronária onde está obstruído. É possível colher sangue arterial da artéria aorta durante qualquer momento do exame.

O que acontecerá comigo se eu decidir participar? Quais procedimentos serão realizados?

Se você decidir participar desse estudo, você deve assinar este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Isso é chamado de “dar o consentimento”.

Após a assinatura, os responsáveis estudo irão verificar se você atende a todos os critérios para participar do estudo.

Caso você não possa participar deste estudo, o médico irá lhe informar quais são os procedimentos a serem adotados, em caso de alguma dúvida.

O que é pesquisa?

A pesquisa é uma forma de descobrir novas informações sobre alguma coisa. Estamos agora tentando descobrir quais as modificações que a doença na artéria coronária e seu tratamento causam em algumas substâncias do sistema renina angiotensina.

Eu tenho que participar?

A sua participação neste estudo é a sua decisão. Se você decidir que você não quer participar, não haverá penalidades. A participação vai acontecer durante a realização do cateterismo associado ou não a angioplastia.

Se eu participar, o que vai acontecer comigo?

Ao participar desse estudo, será realizado, durante o cateterismo, além da punção da artéria femoral, será realizada a punção de uma veia periférica, possivelmente em um dos braços, caso você ainda não esteja com uma puncionada.

Serão coletadas 02 (duas) amostras de sangue dentro do coração (16 mL; aproximadamente uma colher de sopa), e 02 (duas) amostras da veia (16 mL, aproximadamente uma colher de sopa) durante o exame.

Além disso, todos os seus dados clínicos serão catalogados para posterior análise estatística.

Para realização deste estudo não há nenhum custo para você ou sua família.

Os dados resultantes das amostras de sangue serão então analisados e submetidos para publicação em revistas e encontros científicos da área médica e se você desejar é só procurar os pesquisadores que os mesmos lhe serão entregues. Todas as avaliações e publicações científicas serão feitas sem que você possa ser identificado por nome ou qualquer característica.

Será que essa investigação pode me ajudar? Poderia ajudar outras pessoas?

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar um promissor alvo para novas terapias medicamentosas para a doença coronariana denominado sistema renina angiotensina que é um sistema que regula a contração e o relaxamento dos vasos sanguíneos do corpo e que também tem um papel importante nas alterações que ocorrem no coração com doença coronária. Recentemente revisto, novos componentes (alamandina, angiotensina-(1-7) e enzima de conversão da angiotensina tipo II) foram descobertos e ainda são desconhecidas as concentrações destes componentes em várias partes do corpo.

Quais benefícios esta pesquisa pode trazer?

A sua participação é muito importante, pois poderá contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos e uma melhor compreensão dos mecanismos que levam a doença coronariana.

Os desconfortos, riscos possíveis e os benefícios esperados

Os procedimentos deste estudo não te causarão praticamente nenhum desconforto. O único desconforto poderá ocorrer no momento de aplicar a anestesia local, que será feita na virilha, para a realização do cateterismo. Você poderá sentir uma leve dor no local.

A forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis

Em caso de dúvidas, você deve entrar em contato com um membro da equipe do estudo: Renata da Cunha Ribeiro, no telefone: (31) 998722696, Dr. Carlos Antônio Mascia Gottschall no telefone: (51) 32303600, Dr. Bruno Ramos Nascimento no telefone: (31) 3409-9437 e 99884578 e Dr. Robson Augusto dos Santos no telefone: (31) 34092906. Ou nos seguintes endereços: Hospital das Clínicas da UFMG: Av. Professor Alfredo Balena, 110, 5º andar - Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital Universitário Ciências Médicas (Fundação Educacional Lucas Machado/FELUMA): Rua dos Aimorés, 2896 - Santo Agostinho, Instituto de Ciências Biológicas da UFMG: Av. Prof. Baeta Viana, Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG ou Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (Fundação Universitária de Cardiologia) - Porto Alegre/RS - Brasil.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como sujeito de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo, você deverá entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG - Brasil, CEP: 31270-901. Tel: 31-3409-4592, e-mail: [HYPERLINK "mailto:coep@prpq.ufmg.br" coep@prpq.ufmg.br](mailto:HYPERLINK \).

Garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa

Você terá acesso, durante todo o estudo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Novas informações que possam ser obtidas durante o andamento deste estudo, que possam alterar sua vontade de continuar participando da pesquisa ou do acompanhamento após os exames serão fornecidas a você pelo médico/ equipe da pesquisa.

O médico e a equipe do estudo irão fornecer explicações sobre o estudo e deverão responder a todas as suas perguntas.

Liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento

A sua participação neste estudo é voluntária e você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda dos benefícios a que você tem direito.

Por motivo maior de segurança ou outras razões, o estudo pode ser interrompido antes do previsto pelo médico do estudo e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Se a decisão de interromper o estudo for tomada pelo médico do estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo deverá ser notificado imediatamente e irá avaliar os motivos para o encerramento do estudo.

Garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos

Quem vai ver a informação recolhida sobre mim?

As informações coletadas sobre você durante este estudo serão mantidas trancadas com segurança. Ninguém vai saber, exceto as pessoas que fazem a pesquisa. Sua participação neste estudo será **confidencial**. Você tem assegurado a confidencialidade, sigilo e privacidade de seus dados envolvidos nesta pesquisa. Quaisquer relatos ou publicações sobre o estudo ou qualquer outra pesquisa não incluirão seu nome ou qualquer outra informação que possa identificar você diretamente.

Formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa

Você não será pago por participar desta pesquisa.

Adicionalmente, você **não** terá quaisquer despesas caso decida participar deste estudo.

Formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa

Caso você sofra alguma lesão ou complicação durante a sua participação no estudo, você receberá integralmente todo tratamento médico referente a essa situação.

Ao aceitar participar, você receberá uma via deste documento assinada para guardar com você.

Eu discuti com a Dra. Renata da Cunha Ribeiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente

Data ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

11.2. Antropometria, Comorbidades, Medicações e Propedêutica

Cateterismo Normal

Paciente	Idade	IMC	HAS	DM	Tabagismo	iEC	ARA	BBloc	Hg (g/dL)	Ht (%)	Creatinina (mg/dL)	CKMB (U/L)	Troponina (ng/mL)
VSS	39	27,68	X		Ex	X		X					
APV	67	25,09	X		Ex	X		X	13,6	49,9	0,99		
AJL	57	30,47	X	X	Ex	X					0,93		
PJPG	62	30,84	X	X	X	X		X	13,9	43	0,9	7,0	0,5
FMA	74	35,26	X										
AJA	80	23,7	X		Ex	X					0,7	75	

Cateterismo com Lesão

Paciente	Idade	IMC	HAS	DM	Tabagismo	iEC	ARA	BBloc	Hg	Ht (Creatinina (mg/dL)	CKMB (U/L)	Troponina (ng/dL)
MMP	79	26,2	X	X					13,9	42	1,01		
OER	52	28,03											
CDA	70	32,28	X					X					
JBCB	49	30,41	X		Ex		X	X	13,6	49,9	1,01		
LCLR	49	29,06	X	X		X		X	16,4	46	0,89		
JTC	60	31,24											
EFC	62	25,28	X		Ex		X	X	13,6	42	0,83		
NJF	72	25,07		X	Ex								

Angioplastia

Paciente	Idade	IMC	HAS	DM	Tabagismo	iECA	ARA	BBloc	Hg (g/dL)	Ht (%)	Creatinina (mg/dL)	CKMB (U/L)	Troponina (ng/dL)
ACA	66	23,14	X	X	Ex			X			1,75		
AC	73	28,39	X				X		12,4	38	0,94		
STO	77			X	Ex			X					
JSB	66		X	X	X		X	X	16,3	47,9	1,02	81	
DMF	67	26,42	X	X			X	X					
AAS	43											14	
NPM	77										1,0	7	
JAP	61	28,47	X										
JBV	83				Ex		X		11,3	37,2	1,99		
JIS	77	20	X				X						
PTB	70	26,89	X		Ex	X			16,5		0,7	132	1,58
CRAR	73	23,34			X	X			11,6		0,93	132	1,6

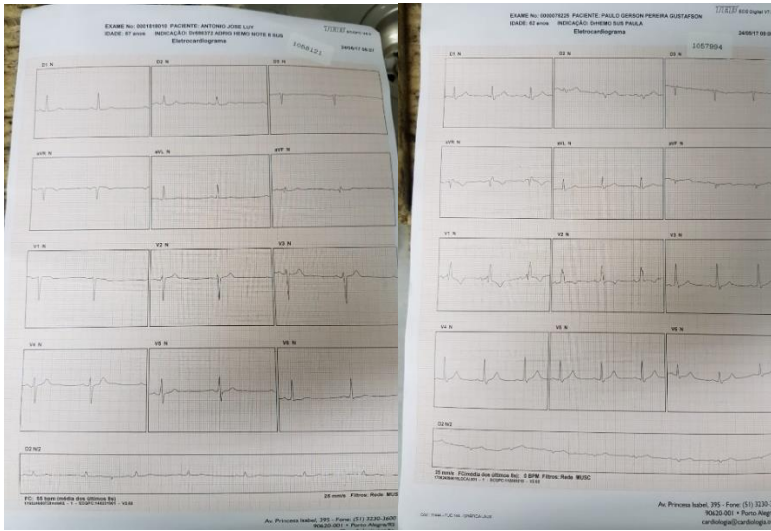
11.3. ECG - Eletrocardiograma

Alguns pacientes tiveram o ECG apenas descrito no prontuário. Outros não realizaram este exame.

Cateterismo sem Lesão (Normal)

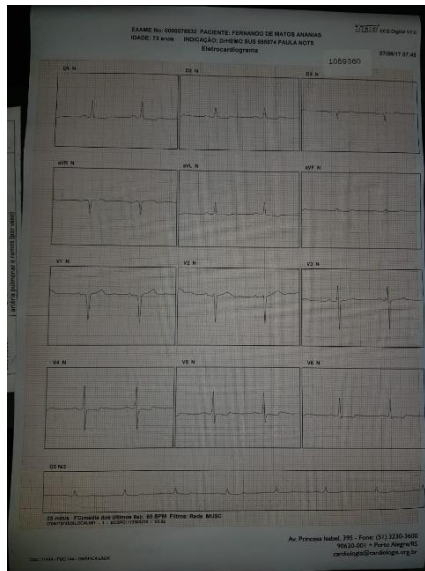
VSS: inversão de T precordial.

APV: repolarização precoce.



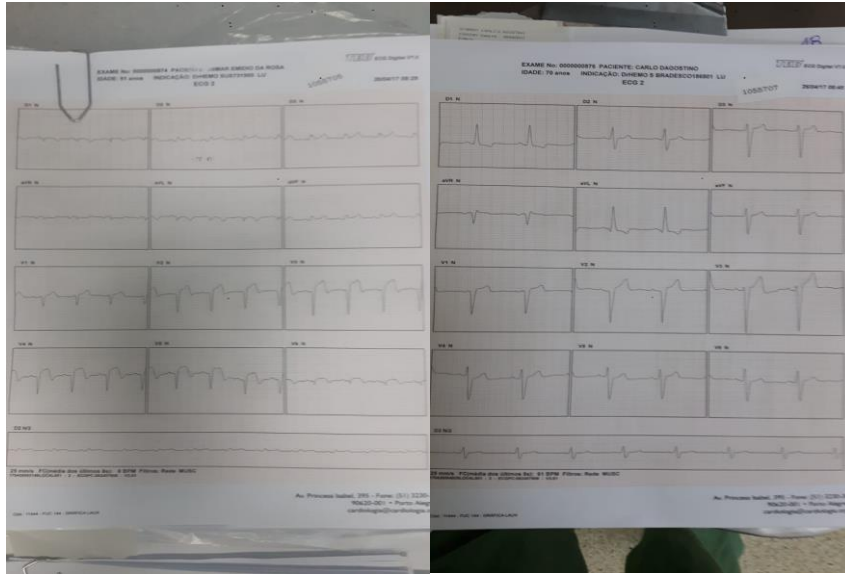
AJL

PJPG



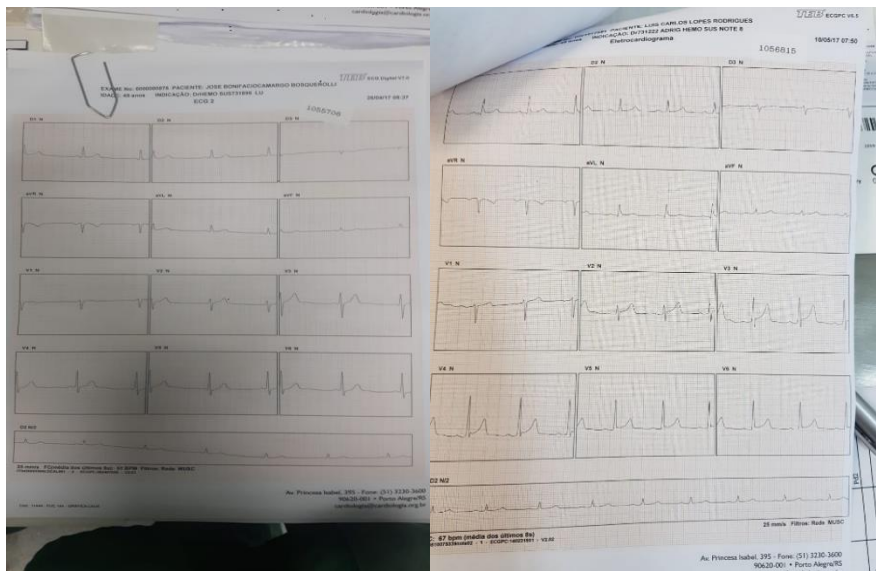
FMA

Cateterismo com Lesão



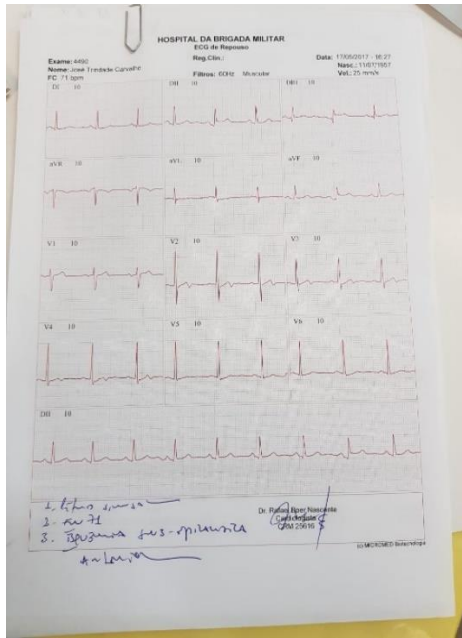
OER

CDA

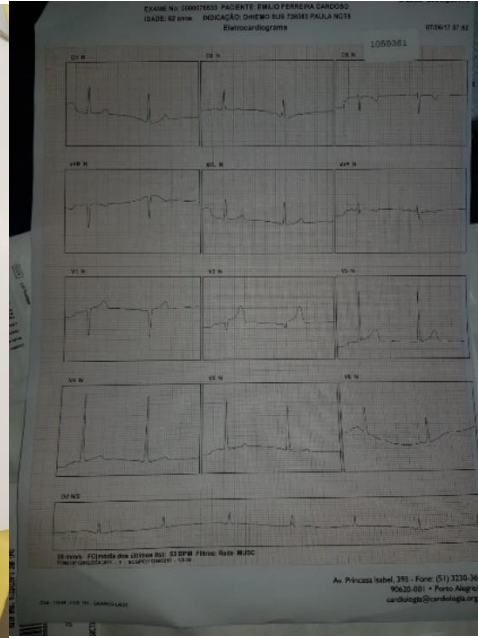


JBCB

LCLR



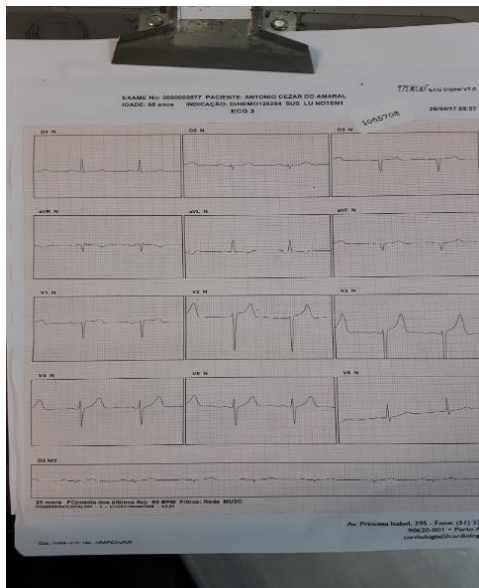
JTC



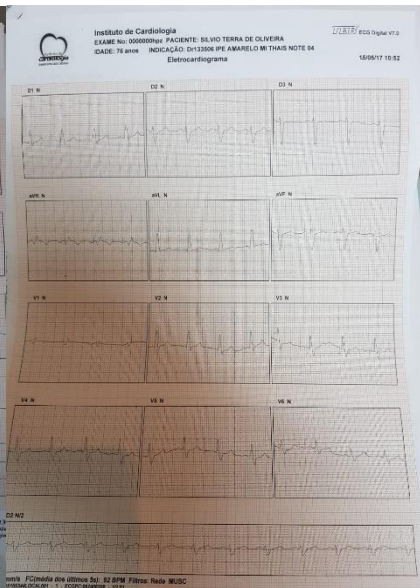
EFC

NJF: sinusal, alterações difusas de repolarização ventricular

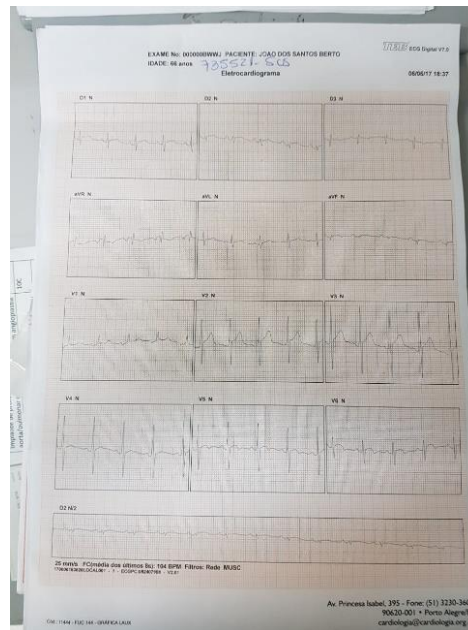
Angioplastia



ACA



STO



JSB

DMF: BRE, inversão de T V4-V6 e parede inferior

AAS: inversão de T em parede anterior

NPM: supra parede anterior

JBV: inversão de T em V4

JIS: infra ST V3 e V4

PTB: alterações inespecíficas de parede inferior

CRAR: normal

11.4. Resultados dos Cateterismos e Angioplastias

Cateterismo sem Lesão

Paciente	Resultado
VSS	Normal
APV	Normal
AJL	Normal
PJPG	Normal
FMA	Normal
AJA	DA lesão moderada 1/3 médio. 1º. Ramo Diagonal lesão discreta 1/3 proximal

Cateterismo com Lesão

Paciente	Resultado
MMP	DA: Stent pérvio, Dg1 50% do 1/3 proximal, CD: 60% óstio stent pérvio, 90% 1/3 medial
OER	DA ocluída após emitir ramos
CDA	CX lesão severa e ponte de safena ocluída
JBCB	DA 30% ocluída, Mg1 estenose segmentar severa
LCLR	DA estenose moderada
JTC	DA ocluída, Mg1 e CD estenose excêntrica
EFC	DA 70% 1/3 medial
NJF	Doença coronariana multivascular grave

Angioplastia

Paciente	Resultado
ACA	DA Stent Rebel/60% 1/3 médio stent pérvio/CX Stent pérvio/CD 50% 1/3 proximal
AC	CD: 02 Stents Everolimus
STO	DA: aterectomia rotacional + Stent
JSB	CX: Stent farmacológico. CD: estenose moderada
DMF	Stent farmacológica ponte safena-aorta-Marginal
AAS	Stent convencional em DA
NPM	Stent em lesão segmentar suboclusiva 1/3 médio DA
JAP	Stent lesão grave 1/3 proximal DA
JBV	Stent em lesão grave 1/3 proximal DA
JIS	Dois Stents convencionais em lesão segmentar grave 1/3 proximal DA
PTB	Stent convencional em CX
CRAR	Stent convencional em CD

11.5. Tabela das Análises Realizadas

Para cada peptídeo foram feitas as seguintes análises:

Tabela 116: Testes estatísticos - Alamandina

CATETERISMO	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L sem Medicação X Veia L sem Medicação	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N
Artéria N iECA X Veia N iECA	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria L ARA X Veia L ARA	Sim/Sim	Sim	T pareado	SIM
Artéria N B-Bloc X Veia N B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L B-Bloc X Veia L B-Bloc	Não/Não	Sim	Wilcoxon	N
Artéria N B-Bloc X Artéria L B-Bloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N B-Bloc X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria N HAS X Veia N HAS	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria L HAS X Veia L HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N HAS X Artéria L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N HAS X Veia L HAS	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N HAS X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Artéria L não HAS X Veia L não HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L não iECA X Veia L não Ieca	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N X Veia N	Sim/Não	Sim	P pareado Wilcoxon	N/N
Artéria L X Veia L	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N X Artéria L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N X DAV L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N

	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Veia L sem medicação X Veia L ARA	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L sem medicação X DAV L ARA	Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L B-Bloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L B-Bloc	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
DAV L sem medicação X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L HAS	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L sem medicação X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L sem HAS	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L sem medicação X DAV L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L sem medicação X DAV L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria N com iECA X Artéria N com BBloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Veia N com iECA X Veia N com BBloc	Não/Sim	Não	T pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N com iECA X DAV N com BBloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Artéria L com ARA X Artéria L com BBloc	Sim/Não	Não	T pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L com ARA X Veia L com BBloc	Sim/Não	Não	T pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L com ARA X DAV L com BBloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Artéria/Veia X 100				
Cateterismo N com BBloc X Cateterismo L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L X Cateterismo L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo N com iECA X Cateterismo N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L com ARA X Cateterismo L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo sem iECA X Cateterismo L sem iECA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria 1 B-Bloc X Veia 1 B-Bloc	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria 2 B-Bloc X Veia 2 B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 1 B-Bloc X Artéria 2 B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Veia 1 B-Bloc X Veia 2 B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
DAV 1 B-Bloc X DAV 2 B-Bloc	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria 1 HAS X Veia 1 HAS	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria 2 HAS X Veia 2 HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 1 HAS X Artéria 2 HAS	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Veia 1 HAS X Veia 2 HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
DAV 1 HAS X DAV 2 HAS	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria 1 X Veia 1	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 2 X Veia 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 1 X Artéria 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Veia 1 X Veia 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
DAV 1 X DAV 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 1 com ARA X Artéria 1 com BBloc	-/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 1 com ARA X Veia 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 2 com ARA X Artéria 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 2 com ARA X Veia 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 1 com ARA X DAV 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 2 com ARA X DAV 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 1/Veia 1 X 100 e Artéria 2/Veia 2 X 100				
Angioplastia ARA	-/-	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia BBloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia HAS	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia ARA (antes) X Angioplastia BBloc (antes)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia ARA (após) X Angioplastia BBloc (após)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 117: Testes estatísticos - Angiotensina-(1-7)

CATETERISMO				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L sem Medicação X Veia L sem Medicação	Sim/Sim	Sim	T Pareado	N
Artéria N iECA X Veia N iECA	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L ARA X Artéria L ARA	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N B-Bloc X Veia N B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L B-Bloc X Veia L B-Bloc	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N B-Bloc X Artéria L B-Bloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N B-Bloc X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria N HAS X Veia N HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L HAS X Veia L HAS	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N HAS X Artéria L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N HAS X Veia L HAS	Sim/Não	Não	T não Pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N HAS X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L não HAS X Veia L não HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L não iECA X Veia L não iECA	Não/Sim	Sim	T Pareado/ Wilcoxon	N/N
Artéria N X Veia N	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L X Veia L	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N X Artéria L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N X DAV L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria L sem medicação X Artéria L ARA	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	SIM
DAV L sem medicação X DAV L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	SIM

	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L sem medicação X Artéria L B-Bloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria N com iECA X Artéria N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N com iECA X Veia N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N com iECA X DAV N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L com ARA X Artéria L com BBloc	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L com ARA X Veia L com BBloc	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV L com ARA X DAV L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria/Veia X 100				
Cateterismo N com BBloc X Cateterismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N X Cateterismo	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L X Cateterismo	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	SIM
Cateterismo L sem medicação X Catererismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem mediação X Cateterismo L	Sim/Nao	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N com iECA X Cateterismo N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L com ARA X Cateterismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo sem iECA X Cateterismo L sem iECA	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Veia 1 X Veia 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
DAV 1 X DAV 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria 1 com ARA X Artéria 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 1 com ARA X Veia 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 2 com ARA X Artéria 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 2 com ARA X Veia 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 1 com ARA X DAV 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 2 com ARA X DAV 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 1/Veia 1 X 100 e Artéria 2/Veia 2 X 100				
Angioplastia ARA	-/-	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia BBloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia HAS	Sim/Não	Sim	T pareado/Wilcoxon	N/N
Angioplastia	Sim/Não	Sim	T pareado/Wilcoxon	N/N
Angioplastia ARA (antes) X Angioplastia BBloc (antes)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia ARA (após) X Angioplastia BBloc (após)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 118: Testes estatísticos - Angiotensina I

CATETERISMO	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L sem Medicação X Veia L sem Medicação	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N iECA X Veia N iECA	Não/Não	Sim	Wilcoxon	N
Artéria L ARA X Artéria L ARA	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N B-Bloc X Veia N B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N B-Bloc X Artéria L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Veia N B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
DAV N B-Bloc X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Artéria N HAS X Veia N HAS	Não/Não	Sim	Wilcoxon	N
Artéria L HAS X Veia L HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N HAS X Artéria L HAS	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N HAS X Veia L HAS	Não/Sim	Não	T não Pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N HAS X DAV L HAS	Não/Não	Não	T não Pareado	N/N
Artéria L não HAS X Veia L não HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L não iECA X Veia L não iECA	Sim/Sim	Sim	T pareado	SIM
Artéria N X Veia N	Não/Não	Sim	Wilcoxon	N
Artéria L X Veia L	Sim/Sim	Sim	T pareado	SIM
Artéria N X Artéria L	Não/Sim	Não	T pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N X Veia L	Não/Sim	Não	T pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N X DAV L	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Artéria L sem medicação X Artéria L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria L sem medicação X Artéria L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria N com iECA X Artéria N com BBloc	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N com iECA X Veia N com BBloc	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV N com iECA X DAV N com BBloc	Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L com ARA X Artéria L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L com ARA X Veia L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L com ARA X DAV L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Veia 1 X Veia 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
DAV 1 X DAV 2	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria 1 com ARA X Artéria 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 1 com ARA X Veia 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 2 com ARA X Artéria 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 2 com ARA X Veia 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 1 com ARA X DAV 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 2 com ARA X DAV 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 119: Testes estatísticos - Angiotensina II

CATETERISMO	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria L sem Medicação X Veia L sem Medicação	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N iECA X Veia N iECA	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L ARA X Artéria L ARA	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N B-Bloc X Veia N B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N B-Bloc X Artéria L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Veia N B-Bloc X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
DAV N B-Bloc X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T pareado	N
Artéria N HAS X Veia N HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L HAS X Veia L HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria N HAS X Artéria L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N HAS X Veia L HAS	Sim/Sim	Não	T não Pareado	N
DAV N HAS X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T não Pareado	N
Artéria L não HAS X Veia L não HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L não iECA x Veia L não iECA	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N X Veia N	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Artéria L X Veia L	Não/Sim	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Artéria N X Artéria L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia N X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N X DAV L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N

	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Veia L sem medicação X Veia L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L B-Bloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L sem medicação X Veia L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L sem medicação X Artéria L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia L sem medicação X Veia L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L sem medicação X DAV L	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria N com iECA X Artéria N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia N com iECA X Veia N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV N com iECA X DAV N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Artéria L com ARA X Artéria L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Veia L com ARA X Veia L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
DAV L com ARA X DAV L com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Artéria 1 X Artéria 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Veia 1 X Veia 2	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
DAV 1 X DAV 2	Não/Sim	Sim	Wilcoxon T pareado	N/N
Artéria 1 com ARA X Artéria 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Veia 1 com ARA X Veia 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Artéria 2 com ARA X Artéria 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Veia 2 com ARA X Veia 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 1 com ARA X DAV 1 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
DAV 2 com ARA X DAV 2 com BBloc	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 120: Testes estatísticos - Formação Angiotensina II a partir de Angiotensina I: Angio II (A)/Angio I (V) X 100

CATETERISMO				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com BBloc X Cateterismo L com BBloc	-/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L X Cateterismo L	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com ARA	Não/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com BBloc	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com HAS	Não/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L sem HAS	Não/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Cateterismo N com iECA X Cateterismo N com BBloc	Sim/-	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo L com ARA X Cateterismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo sem iECA X Cateterismo L sem iECA	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia ARA	-/-	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia BBloc	Não/Sim	Sim	Wilcoxon T pareado	N/N
Angioplastia HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia	Sim/Não	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia ARA (antes) X Angioplastia BBloc (antes)	-/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia ARA (após) X Angioplastia BBloc (após)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 121: Testes estatísticos - Relação Angiotensina-(1-7)/Angiotensina II arterial

CATETERISMO				
	Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com BBloc X Cateterismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Cateterismo L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Cateterismo	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L X Cateterismo	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com ARA	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Catererismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L com HAS	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L sem HAS	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L sem medicação X Cateterismo L	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N com iECA X Cateterismo N com BBloc	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Cateterismo L com ARA X Cateterismo L com BBloc	Sim/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo sem iECA X Cateterismo L sem iECA	Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
ANGIOPLASTIA				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia ARA	-/-	Sim	T pareado Wilcoxon	N/N
Angioplastia BBloc	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia HAS	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia	Sim/Sim	Sim	T pareado	N
Angioplastia ARA (antes) X Angioplastia BBloc (antes)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia ARA (após) X Angioplastia BBloc (após)	-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

Tabela 122: Testes estatísticos - Expressão Gênica: receptores ACE2, AT1 e Mas

ACE2				
	Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS	-/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Cateterismo L	-/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo N X Angioplastia	-/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo L X Angioplastia	Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Angioplastia ARA X Angioplastia HAS	-/-	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N

			Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia ARA X			-/-	Não	T não pareado	N/N
Angioplastia não HAS					Mann-Whitney	
Angioplastia HAS X			-/-	Não	T não pareado	N/N
Angioplastia não HAS					Mann-Whitney	
AT1						
			Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com HAS X			-/Sim	Não	T não pareado	N/N
Cateterismo L com HAS					Mann-Whitney	
Cateterismo N X			-/Sim	Não	Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L					T não pareado	
Cateterismo N X			-/Sim	Não	Mann-Whitney	N/N
Angioplastia					T não pareado	
Cateterismo L X			Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Angioplastia						
Angioplastia ARA X			Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Angioplastia HAS						
Angioplastia ARA X			Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Angioplastia não HAS						
Angioplastia HAS X			Sim/Sim	Não	T não pareado	N
Angioplastia não HAS						
Mas						
			Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com HAS X			-/Não	Não	T não pareado	N/N
Cateterismo L com HAS					Mann-Whitney	
Cateterismo N X			-/Não	Não	T não pareado	N/N
Cateterismo L					Mann-Whitney	
Cateterismo N X			-/Não	Não	T não pareado	N/N
Angioplastia					Mann-Whitney	
Cateterismo L X			Não/Não	Não	Mann-Whitney	N
Angioplastia						
			Shapiro- Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia ARA X			-/-	Não	T não pareado	N/N
Angioplastia HAS					Mann-Whitney	
Angioplastia ARA X			-/Sim	Não	Mann-Whitney	N/N
Angioplastia não HAS					T não pareado	
Angioplastia HAS X			-/Sim	Não	Mann-Whitney	N/N
Angioplastia não HAS					T não pareado	

AT1/Mas						
			Shapiro-Wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Cateterismo N com HAS X Cateterismo L com HAS			-/Sim	Não	Mann-Whitney T não pareado	N/N
Cateterismo N X Cateterismo L			-/Não	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo N X Angioplastia			-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Cateterismo L X Angioplastia			Não/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
			Shapiro-wilk	Pareado	Testes	p < 0,05?
Angioplastia ARA X Angioplastia HAS			-/-	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia ARA X Angioplastia não HAS			-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N
Angioplastia HAS X Angioplastia não HAS			-/Sim	Não	T não pareado Mann-Whitney	N/N