

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Luiz Ricardo de Ataíde Castro

BIOMARCADORES
NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST

Belo Horizonte

2013

Luiz Ricardo de Ataíde Castro

**BIOMARCADORES
NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM
SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2013**

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Antonio Luiz Pinho Ribeiro, orientador desta tese, judicioso e paciente, que com sua competência me ajudou a desatar os nós. Obrigado pela nossa relação harmoniosa.

Ao Professor Doutor Antonio Lúcio Teixeira Júnior, que se disponibilizou para as dosagens dos biomarcadores.

À cardiologista da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas, Doutora Luisa Campos Caldeira Brant, pela contribuição na análise do banco de dados.

À acadêmica Laura Lopes, que ajudou na coleta das amostras dos pacientes.

Aos colegas cardiologistas da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas, pela ótima convivência.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG e aos pacientes internados na Unidade Coronariana que aceitaram o convite para participarem da pesquisa.

À minha esposa, Elizabeth, e a meus filhos, João Luiz e Henrique, pelo apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: os biomarcadores são comumente empregados no infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e podem ser úteis na avaliação prognóstica. Este trabalho avaliou a associação entre níveis plasmáticos dos biomarcadores interleucina 33 (IL-33), ST₂, adiponectina (ApN), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a mortalidade em 30 dias em pacientes com IAMCSST e a associação entre os níveis plasmáticos desses biomarcadores entre si e com o escore de risco GRACE, níveis de troponina I e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). **Métodos:** trata-se de um estudo de coorte no qual foram incluídos 131 pacientes internados consecutivamente que preencheram os critérios diagnósticos de IAMCSST. Todos foram submetidos à abordagem diagnóstica padronizada, conforme protocolo clínico, incluindo ECG seriados, ecocardiograma, dosagem de troponina I e, quando pertinente, cineangiocoronariografia. As amostras sanguíneas para dosagem dos biomarcadores foram obtidas nas primeiras 24 horas após a internação na unidade coronariana e o *status* vital foi avaliado com 30 dias do evento. **Resultados:** dos 131 pacientes, oito foram excluídos da análise e 123 foram distribuídos em dois grupos: não sobreviventes - n=11 (8,9%) - e sobreviventes - n=112 (91,1%). A idade média foi de 60 ± 12 anos, com predomínio do sexo masculino (n=88, 72%); 73 pacientes (59%) foram submetidos à terapia de reperfusão durante a fase aguda (41 por trombólise, 26 por angioplastia primária e seis por angioplastia de resgate). A mediana do tempo de reperfusão (entre o início da dor e o início do fibrinolítico ou a primeira insuflação do balão na ICPP) foi de 292 minutos. Entre os biomarcadores mensurados nas primeiras 24 horas de internação, apenas os níveis de IL-33 foram significativamente mais elevados nos pacientes que evoluíram para óbito, em relação aos sobreviventes (82,6 [59,7-392,7] VS 23,1 [2,5-95,9], p=0,003). Quanto à associação entre biomarcadores, a IL-33 e o ST₂ correlacionaram-se (rs=0,256, p=0,005) e o ST₂ correlacionou-se com o pico de troponina (rs=0,430, p<0,001). Os níveis de BNP, IL-33 e de ST₂ correlacionaram-se com outras variáveis, como com a FEVE. A análise da curva *receiver operator characteristic* (ROC) foi utilizada para identificar as variáveis que poderiam predizer a mortalidade em 30 dias. Somente os níveis de IL-33 foram estatisticamente significativos, com a área sob a curva ROC de 0,756 (IC 95% 0,640-0,871; p=0,008). **Conclusões:** a elevação da IL-33 foi associada à mortalidade em 30 dias. A mensuração dos níveis de IL-33 tem potencial de utilização na estratificação de risco do IAMCSST.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio. Supradesnivelamento do segmento T. Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Biomarkers are commonly used in myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) and may be useful in assessing prognosis. This study evaluated the association between plasma levels of biomarkers IL-33, ST2, APN, BDNF and BNP and 30-day mortality in patients with STEMI and the association between plasma levels of these biomarkers among themselves and with the GRACE risk score, levels of troponin I and ejection fraction (LVEF). **Methods:** This was a cohort study which included 131 patients admitted consecutively who met the diagnostic criteria for STEMI. All patients underwent a standardized diagnostic approach, according to a clinical protocol, including serial ECG, echocardiogram, serum troponin I and, where appropriate, coronary angiography. Blood samples for measurement of biomarkers were obtained within the first 24 hours after admission to the coronary care unit and vital status was assessed with 30 days of the event. **Results:** Of the 131 patients, eight were excluded and 123 patients were divided into two groups: non-survivors - n = 11 (8.9%) - and survivors - n = 112 (91.1%). The mean age was 60 ± 12 years, with a predominance of males (n = 88, 72%). Seventy-three patients (59%) underwent reperfusion therapy during the acute phase (41 - thrombolysis, 26 - primary angioplasty and 6 - rescue angioplasty). The median time to reperfusion (between the onset of pain and initiation of fibrinolytic or the first balloon inflation in PPCI) was 292 minutes. Among the biomarkers measured in the first 24 hours of hospitalization, only the levels of IL-33 were significantly higher in patients who subsequently died compared to survivors (82.6 [59.7 to 392.7] vs 23, 1 [2.5-95.9], p = 0.003). Regarding the association between biomarkers, IL-33 and ST2 were correlated (rs = 0.256, p = 0.005) and ST2 correlated with peak troponin (rs = 0.430, p <0.001). BNP levels, IL-33 and ST2 correlated with other variables, such as LVEF. The analysis of the receiver operator characteristic curve (ROC) was used to identify variables that could predict 30-day mortality. Only the levels of IL-33 were statistically significant, with the area under the ROC curve of 0.756 (95% CI 0.640 to 0.871, p = 0.008). **Conclusions:** Elevated IL-33 was associated with 30-day mortality. Measurement of levels of IL-33 has potential for use in risk stratification of STEMI.

Key words: Acute myocardial infarction. ST-segment elevation. Biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina instável
ApN	Adiponectina
ASC	Área de superfície corpórea
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BRACE	Registro Brasileiro de Síndromes Coronarianas Agudas
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
BSA	Albumina de soro bovino
CK	Creatinoquinase
CLARITY-TIMI-28	<i>Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 28</i>
CPK-MB	Creatinofosfoquinase fração músculo cerebral
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
dp	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiaminatetracético
EHS-ACS	<i>Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndrome</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
ENTIRE-TIMI-23	<i>Enoxaparin and TNK-tPA With or Without GPIIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion Strategy in STEMI</i>
ER-GRACE	Escore de risco GRACE
ET	Endotelina
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio

IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronária percutânea
ICPP	Intervenção coronária percutânea primária
IIq	Intervalo interquartil
IL	Interleucina
IL-R	Receptor da interleucina
In	logaritmo neperiano
MACE	<i>Major adverse cardiac events</i>
mL	Mililitro
mV	Milivolts
NRMI	<i>National Registry of Myocardial Infarction</i>
NT-proBNP	N-terminal BNP
OPD	<i>O-phenylenediamine</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
pg	Picograma
PRIDE	<i>Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Departament</i>
RM	Ressonância magnética
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
S	Sístole
SAVE	<i>Survival and Ventricular Enlargement</i>
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCASSST	Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
SPSS	<i>Statistical package for social sciences</i>
ST ₂ s	ST ₂ solúvel
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Células T <i>helper</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>

TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
UCo	Unidade coronariana
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPA	Unidade de pronto-atendimento

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Gráfico

GRÁFICO 1 - Correlação dos biomarcadores com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	42
GRÁFICO 2 - Curva ROC: Mortalidade em 30 dias.....	43

Tabelas

TABELA 1 - Características dos pacientes divididos em grupos com relação à mortalidade.....	39
TABELA 2 - Tratamento e desfechos durante a fase hospitalar divididos em grupos em relação à mortalidade.....	40
TABELA 3 - Mediana dos biomarcadores obtidos nas primeiras 24 horas da internação na UCo e mortalidade em 30 dias.....	40
TABELA 4 - Correlação entre os biomarcadores obtidos nas primeiras 24 horas da internação na UCo e variáveis clínicas.....	41

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Epidemiologia e definição da síndrome coronariana aguda.....	15
2.2 Definição de infarto agudo do miocárdio.....	16
2.2.1 IAMCSST sem terapia de reperfusão.....	18
2.2 Biomarcadores.....	20
2.2.1 Marcadores de necrose miocárdica.....	20
2.2.2 Marcadores de disfunção miocárdica.....	21
2.2.2.1 Peptídeo natriurético cerebral e o fragmento N-terminal.....	21
2.2.3 Marcadores de inflamação, estresse do miocárdio e ruptura de placa aterosclerótica.....	22
2.2.3.1 Interleucina-33 e ST ₂	22
2.2.3.2 ST ₂ e IL-33 no infarto do miocárdio.....	23
2.2.4 Adiponectina.....	24
2.2.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
4 METODOLOGIA.....	28
4.1 Tipo de estudo.....	28
4.2 Amostra.....	28
4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	29
4.3 Métodos.....	29
4.3.1 Critérios de reperfusão.....	30
4.3.1 Delineamento.....	30
4.3.1.1 Avaliação e estratificação de risco dos pacientes, MACE.....	30

¹Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

4.3.1.2 Tratamento e seguimento dos pacientes.....	31
4.3.2 Amostras plasmáticas.....	32
4.3.3 Dosagem do BNP.....	32
4.3.4 Dosagem da troponina I.....	33
4.3.5 Dosagem de IL-33, ST ₂ , BDNF e adiponectina.....	34
4.4 Análise estatística.....	35
4.5 Parecer ético.....	35
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Características gerais da amostra.....	38
5.2 Características dos grupos com e sem desfecho fatal.....	37
5.3 Biomarcadores e suas associações com a mortalidade e com as variáveis clínicas.....	37
5.4 IL-33, ER-GRACE, BNP, FEVE e prognóstico.....	38
6 DISCUSSÃO.....	44
7 CONCLUSÕES.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO E APÊNDICES.....	57

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do infarto agudo do miocárdio evoluiu de maneira marcante nas últimas três décadas. Após o advento da terapia de reperfusão com fibrinolíticos ou a angioplastia primária e da adição de novos antiagregantes plaquetários e antitrombóticos, buscou-se, como objetivo principal, diminuir o tempo de isquemia (STEG *et al.*, 2012). Já está estabelecido que quanto mais curto esse tempo, ou seja, desde o início da dor até a abertura da artéria coronária ocluída, maiores os benefícios para o paciente em relação à sobrevida. Os desfechos clínicos após o infarto agudo do miocárdio dependem principalmente da extensão da área infartada e do tempo de isquemia. A extensão da área infartada é determinada pela presença de circulação colateral para a artéria coronária culpada, a demanda metabólica durante o período de oclusão, a duração da oclusão e a área infartada inicial (VERSTEYLEN *et al.*, 2012).

O processo de estratificação de risco do infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) ocorre em vários estágios: apresentação inicial e período da internação hospitalar (unidade coronariana) até a alta. As ferramentas usadas para se obter avaliação dinâmica e integrada do paciente incluem informações demográficas, eletrocardiogramas seriados, biomarcadores cardíacos, dados da monitorização hemodinâmica, testes não invasivos e os achados do cateterismo cardíaco (ANTMAN, 2012a).

Os biomarcadores (marcadores biológicos) constituem uma das ferramentas utilizadas para identificar pacientes de alto risco (eventos recorrentes, morbidade e mortalidade), diagnosticar doenças e prognosticar uma doença já estabelecida (VASAN, 2006). Podem detectar injúria, necrose, isquemia ou inflamação. As troponinas já estão estabelecidas para o diagnóstico e o prognóstico da síndrome coronariana aguda (SCA). O peptídeo natriurético cerebral (BNP) surgiu com potencial valor prognóstico na SCA e no seguimento de pacientes com insuficiência cardíaca. As troponinas I e T são consideradas o padrão-ouro para a detecção da injúria e necrose miocárdica e o BNP está relacionado à distensão dos miócitos.

Existem dezenas de biomarcadores sendo pesquisados nas doenças cardiovasculares (DCV), principalmente na SCA e na insuficiência cardíaca. Sobretudo, ainda há novos biomarcadores que potencialmente podem contribuir de forma isolada ou associada na estratificação de risco e nos aspectos fisiopatológicos do IAMCSST. Nos processos fisiopatológicos do IAMCSST estão envolvidos: inflamação pela ruptura da placa aterosclerótica, isquemia e necrose dos miócitos com liberação imediata de marcadores inflamatórios e hormônios.

Os desafios encontrados na busca de novos biomarcadores no IAMCSST estão relacionados à precocidade em se obterem as amostras, ao entendimento dos seus mecanismos fisiopatológicos, à abrangência de uma população próxima da prática clínica e à capacidade de prever desfechos como mortalidade e evolução para insuficiência cardíaca. Na presente pesquisa foram avaliados os níveis séricos de novos biomarcadores nas primeiras 24 horas de evolução do IAMCSST envolvidos em processos inflamatórios: ST₂ solúvel e interleucina-33, além de hormônios como adiponectina (ApN) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Diferentemente das pesquisas publicadas, procurou-se incluir pacientes internados com IAMCSST englobando as modalidades de terapia de reperfusão, como também aqueles que por algum motivo não foram submetidos à tentativa de abertura da artéria coronária culpada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia e definição da síndrome coronariana aguda

A DCV é um problema de saúde pública mundial, contribuindo com 30% da mortalidade global e 10% da carga global de doença (medida que visa quantificar a carga de mortalidade prematura e de incapacidade para as principais doenças ou grupo de doenças) (MENDIS *et al.*, 2011). As DCVs são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (MANSUR ADE; FAVARATO, 2012).

O termo síndrome coronariana aguda (SCA) refere-se a qualquer manifestação de sintomas clínicos que são compatíveis com isquemia miocárdica aguda (ANDERSON *et al.*, 2011). O principal sintoma é a dor torácica, mas a classificação dos pacientes é baseada nas alterações do eletrocardiograma (ECG) divididas em duas categorias:

- a) Pacientes com dor torácica aguda e elevação persistente (> 20 minutos) do segmento ST. Esse termo é denominado infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e geralmente reflete uma oclusão aguda total da artéria coronária.
- b) Pacientes com dor torácica aguda, mas sem elevação persistente do segmento ST. Esses pacientes têm infradesnivelamento do segmento ST persistente ou transitório, inversão ou pseudonormalização da onda T. E baseado na alteração da troponina, o diagnóstico pode ser infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou angina instável (AI) (HAMM *et al.*, 2011).

A mortalidade hospitalar de pacientes com IAMCSST avaliada a partir de registros europeus varia entre 6 e 14% (MANDELZWEIG *et al.*, 2006). Vários estudos recentes destacam a queda da mortalidade na fase aguda e a longo prazo após o IAMCSST, concomitante com o maior uso da terapia de reperfusão, intervenção coronária percutânea primária, terapia antitrombótica moderna e

prevenção secundária (STEG *et al.*, 2012). Conforme o *Fourth National Registry of Myocardial Infarction*(NRMI-4) e o *Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndrome* (EHS-ACS-II), o diagnóstico de IAMCSST no espectro da SCA foi, respectivamente, de 29 e 47% (MANDELZWEIG *et al.*, 2006; ROGER *et al.*, 2012). De acordo com o registro internacional *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), o IAMCSST foi responsável por cerca de 30% do diagnóstico final em todos os pacientes internados com SCA (FOX *et al.*, 2002). Nesse registro, a mortalidade hospitalar geral do IAM foi de 8%. E quando se discrimina por regiões, a taxa de mortalidade na Argentina e no Brasil, por exemplo, chegou a 12% (FOX *et al.*, 2002).

A mortalidade no IAMCSST é influenciada por vários fatores, entre eles: idade, classe de Killip, tempo de atraso para o tratamento, tipo de tratamento, história prévia de IAM, diabetes *mellitus*, insuficiência renal, número de artérias coronárias doentes, fração de ejeção e a modalidade de tratamento (STEG *et al.*, 2012).

2.2 Definição de infarto agudo do miocárdio

O termo infarto do miocárdio reflete a morte celular dos miócitos cardíacos causada pela isquemia, na qual há desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio (THYGESSEN *et al.*, 2012). A grande maioria dos infartos do miocárdio resulta da aterosclerose coronária, geralmente sobreposta por trombose (ANTMAN, 2012b). O diagnóstico clínico do IAM não pode prescindir da avaliação da história clínica combinada com a evidência indireta de necrose miocárdica utilizando-se métodos bioquímicos, eletrocardiográficos e de imagem (EAGLE *et al.*, 2008). O eletrocardiograma (ECG) é fundamental para discriminar os pacientes que se apresentam com supradesnivelamento do segmento ST daqueles sem supradesnivelamento do segmento ST (ANTMAN, 2012b). As mudanças agudas ou evolutivas do segmento ST, ondas T e Q do ECG permitem ao clínico estimar a data do evento, sugerir a artéria relacionada ao infarto e a quantidade de miocárdio em risco. O IAM é diagnosticado quando os níveis séricos de biomarcadores de injúria miocárdica sensíveis e específicos como a troponina cardíaca ou a creatinofosfoquinase fração musculocerebral (CPK-MB)

estão aumentados no contexto clínico de isquemia miocárdica (THYGESEN *et al.*, 2012).

Thygesen *et al.* (2012) referem que o IAM é definido pela constatação de aumento e/ou decréscimo de biomarcador cardíaco (preferencialmente troponina) com pelo menos um valor acima do percentil 99 superior ao limite de referência, associado à evidência de isquemia miocárdica com no mínimo um dos seguintes critérios:

- Sintomas de isquemia;
- alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia aguda (elevação recente do ST no ponto J em duas derivações contíguas com os pontos de corte: $\geq 0,2$ mV em homens ou $\geq 0,15$ mV em mulheres nas derivações V_2 e V_3 e/ou $\geq 0,1$ mV em outras derivações na ausência de hipertrofia miocárdica e bloqueio de ramo esquerdo) ou novo bloqueio de ramo esquerdo (BRE);
- desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG;
- exame de imagem evidenciando nova perda de miocárdio viável ou movimento regional anormal novo.

O rápido estabelecimento da reperfusão coronária a partir da fibrinólise ou intervenção coronária percutânea primária (ICPP) é considerado a abordagem principal no IAMCSST, com o intuito de reduzir a extensão do infarto, desfechos adversos e mortalidade (COHEN; BOIANGIU; ABIDI, 2010). A indicação de se realizar a terapia de reperfusão em todos os pacientes com IAMCSST nas primeiras 12 horas de início dos sintomas está estabelecida nas diretrizes nacionais e internacionais (O'GARA *et al.*, 2013; PIEGAS, 2009; STEG *et al.*, 2012).

Vários ensaios clínicos demonstraram a superioridade da ICPP sobre a terapia fibrinolítica. Entretanto, nos casos dos pacientes que não podem receber reperfusão mecânica com ICPP, a fibrinólise é considerada a terapia de primeira linha (BARON; GIUGLIANO, 2011). Em metanálise publicada por Wijesundera *et al.* (2007), nos pacientes em que houve falha na fibrinólise a abordagem com intervenção coronária percutânea (ICP) de resgate proporcionou significativa redução de risco de insuficiência cardíaca e reinfarto.

2.2.1 IAMCSST sem terapia de reperfusão

Embora os benefícios da terapia de reperfusão no IAMCSST estejam estabelecidos, relevante parcela de pacientes não recebe qualquer modalidade de reperfusão. Apenas uma fração minoritária de pacientes não é considerada “qualificada para reperfusão”, sendo que na maioria dos casos a reperfusão não é realizada porque os pacientes procuram assistência com mais de 12 horas após o início dos sintomas (COHEN; BOIANGIU; ABIDI, 2010).

Do grupo de pacientes com IAMCSST do registro GRACE que se apresentaram nas primeiras 12 horas dos sintomas, 33% não receberam terapia de reperfusão (EAGLE *et al.*, 2008). Em outro registro, o NRMI, constatou-se proporção de 28,1% de pacientes com IAMCSST que não receberam essa abordagem, mesmo na ausência de qualquer contraindicação (GIBSON *et al.*, 2008).

A maioria dos ensaios clínicos exclui os pacientes que não foram submetidos à terapia de reperfusão de suas análises. Os escassos estudos descritos a seguir que foram dedicados a esse tema demonstraram que a ausência de reperfusão resulta em desfechos desfavoráveis. No início da década de 1990, em estudo retrospectivo, Cragg *et al.* (1991) avaliaram 1.471 pacientes com IAM e constataram que 78% não receberam terapia de reperfusão e que a taxa de mortalidade intra-hospitalar desse grupo foi de 19% contra 4% para o grupo tratado com fibrinolítico ou angioplastia coronária. Zeymer *et al.* (2008) comprovaram que a taxa de mortalidade entre os pacientes tratados com reperfusão foi de 6,3% e nos que não receberam tal abordagem foi de 14%. Em outro estudo, a mortalidade no período de 30 dias foi de 4,4% nos pacientes tratados e de 12% para aqueles que não foram tratados com a reperfusão (COHEN *et al.*, 2003). No Brasil, dados de 1997 do serviço público do município do Rio de Janeiro mostraram que a terapia trombolítica foi utilizada somente em 19,5% dos pacientes internados com IAM (ESCOSTEGUY *et al.*, 2003).

A reperfusão espontânea e as contraindicações para utilizar fibrinolíticos ou realizar a angioplastia primária correspondem a uma parcela reduzida de pacientes não tratados (COHEN; BOIANGIU; ABIDI, 2010). A apresentação tardia, com mais de 12 horas do início do sintoma, é importante causa da ausência do tratamento com reperfusão (COHEN; BOIANGIU; ABIDI, 2010). Em

análise do registro GRACE, quatro fatores foram relacionados (*odds ratio* > 2,0) à ausência de disponibilidade da reperfusão em pacientes com IAMCSST: idade > 75 anos, história prévia de insuficiência cardíaca congestiva, IAM ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) (EAGLE *et al.*, 2002). Outras variáveis associadas foram: gênero feminino, diabetes e apresentação tardia (EAGLE *et al.*, 2002; EAGLE *et al.*, 2008). Na análise realizada por Ting *et al.* (2008), o atraso entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital foi relacionado a uma população de idade superior a 70 anos, gênero feminino, hispânicos ou negros e portadores de diabetes *mellitus*.

No cenário brasileiro, Ferreira *et al.* (2009) realizaram estudo observacional na cidade de Feira de Santana (Bahia), que comparou a evolução de pacientes internados com IAM em hospital público com os internados em hospital privado. A taxa de mortalidade encontrada foi de 19,5% no hospital público e de 4,8% em três hospitais privados. Segundo Ribeiro (2009), o que chama mais a atenção nesses resultados é a magnitude da diferença de letalidade entre os hospitais privados e o público, associada diretamente às diferenças no uso de medidas sabidamente eficazes no tratamento do infarto, como a utilização de fibrinolíticos, clopidogrel e a disponibilidade de leitos em unidades de terapia intensiva.

Em Belo Horizonte, Minas Gerais, estudo das internações hospitalares no ano de 2002 devido à IAM e à insuficiência cardíaca revelou que fatores como idade igual ou superior a 60 anos e a hipótese diagnóstica de IAM foram associados a elevada letalidade (EVANGELISTA; BARRETO; GUERRA, 2008). No Brasil, existem importantes diferenças regionais quanto à utilização de terapêuticas comprovadamente úteis no tratamento da SCA (NICOLAU *et al.*, 2012). O Registro Brasileiro de Síndromes Coronarianas Agudas (BRACE) envolveu 71 hospitais selecionados aleatoriamente respeitando-se principalmente a proporcionalidade do país em relação à localização geográfica. Especificamente no IAMCSST foram analisadas diferenças regionais sobre a utilização de terapêuticas de recanalização (fibrinolíticos e angioplastia primária). Concluiu-se que o uso de terapêuticas de recanalização foi maior na região Sudeste (75,4%, $p=0,001$) em relação ao restante do país e menor no Norte-Nordeste (52,5%, $p<0,001$) (NICOLAU *et al.*, 2012).

Pesquisas têm demonstrado que em pacientes com IAM a restauração precoce da perfusão da artéria relacionada ao infarto está associada à melhora da

função ventricular. Esses estudos apoiam conceito já estabelecido de que a reperfusão do miocárdio limita a necrose e reduz a mortalidade (BRAUNWALD, 1993; THE GUSTO ANGIOGRAPHIC INVESTIGATORS, 1993).

No ensaio clínico *The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)*, que avaliou o benefício do captopril em pacientes com IAM e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, 946 pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco (LAMAS *et al.*, 1995). Durante o seguimento, que variou entre dois e cinco anos, pacientes com artérias ocluídas relacionadas ao infarto apresentaram mortalidade cardiovascular superior comparados aos pacientes com a artéria patente (23% *versus* 12%, respectivamente) (LAMAS *et al.*, 1995).

2.2 Biomarcadores cardíacos

Os biomarcadores cardíacos são componentes proteicos de estruturas celulares que são liberados na circulação quando ocorre dano miocárdico. Desempenha importante papel no diagnóstico, estratificação de risco e tratamento de pacientes com dor torácica, suspeita de SCA, como também em exacerbações agudas de insuficiência cardíaca (SINGH *et al.*, 2010). Adicionados aos marcadores de necrose celular estão os marcadores de isquemia, inflamação, ruptura ou desestabilização da placa, disfunção miocárdica e estresse (HOCHHOLZER; MORROW; GIUGLIANO, 2010).

2.2.1 Marcadores de necrose miocárdica

A necrose miocárdica é acompanhada de liberação de proteínas estruturais e outras macromoléculas intracelulares no interstício cardíaco como consequência do comprometimento da integridade das membranas celulares (MORROW *et al.*, 2007). Esses biomarcadores de necrose miocárdica são troponina cardíaca I e T (TnI e TnT), creatinoquinase (CK), mioglobina, desidrogenase láctica e outros (MORROW *et al.*, 2007).

A dosagem das troponinas I e T pode detectar o dano miocárdico com especificidade e sensibilidade elevadas (ERIKSSON *et al.*, 2005). São

consideradas o padrão-ouro para o diagnóstico de IAM quando adicionadas a informações obtidas da história clínica e do eletrocardiograma (COHEN *et al.*, 2003). Além da informação diagnóstica, a elevação da troponina no contexto da apresentação clínica da SCA está associada a piores desfechos clínicos (NEWBY *et al.*, 2012).

2.2.2 Marcadores de disfunção miocárdica

2.2.2.1 Peptídeo natriurético cerebral e o fragmento N-terminal

Os BNP e o pró-hormônio NT-proBNP (N-terminal BNP) são liberados do tecido cardíaco em resposta à distensão da parede ventricular (DE LEMOS; MCGUIRE; DRAZNER, 2003). A capacidade para determinar as concentrações circulantes desses hormônios tem conduzido ao interesse de utilizá-los para complementar a avaliação diagnóstica e prognóstica entre os pacientes com doenças cardiovasculares (WIVIOTT; DE LEMOS; MORROW, 2004). Concentrações plasmáticas do BNP e NT-proBNP são úteis no diagnóstico da insuficiência cardíaca (DICKSTEIN *et al.*, 2008). No setor de emergência, a medida dos níveis de BNP contribui na avaliação de pacientes com dispneia aguda para definir entre a origem cardíaca e a pulmonar (MUELLER *et al.*, 2004). As concentrações plasmáticas de BNP aumentam rapidamente e alcançam o pico em torno de 24 horas após o IAM, sendo que os níveis e a duração dessa elevação correspondem à probabilidade de futuros eventos cardíacos adversos (WANG *et al.*, 2004).

Na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) o aumento dos níveis séricos desses peptídeos foi comprovado como valor prognóstico (DE LEMOS; MCGUIRE, D. K.; DRAZNER, 2003; JAMES *et al.*, 2003; JERNBERG *et al.*, 2002; MORROW *et al.*, 2003; OMLAND *et al.*, 2002). O nível sérico do NT-proBNP obtido nas primeiras 72 horas de início dos sintomas em pacientes internados com angina instável e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST teve correlação relevante com o pico de CK-MB e troponina I independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sugerindo a relação com dano e isquemia miocárdica. Castro *et al.* (2011) e Richards *et al.* (2003)

avaliaram a utilidade prognóstica de combinar fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e BNP em pacientes com IAMCSST. Então os autores analisaram uma coorte de pacientes (n=666) com IAMCSST que apresentou medidas concomitantes de BNP, NT-proBNP, norepinefrina e fração de ejeção determinada pela ventriculografia radioisotópica. O BNP e a fração de ejeção foram as variáveis com valor preditivo significativo de morte, insuficiência cardíaca e novos infartos do miocárdio. Em outra coorte de pacientes (n=473) com IAMCSST, Khan *et al.* (2008) estudaram o NT-proBNP obtido nas primeiras 24 horas e o escore de risco *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI). Nesse grupo de pacientes, 68% receberam terapia trombolítica e os resultados mostraram que o NT-proBNP foi superior ao escore de risco TIMI em prever a mortalidade.

2.2.3 Marcadores de inflamação, estresse do miocárdio e ruptura de placa aterosclerótica

2.2.3.1 Interleucina-33 e ST₂

A interleucina-33 é um membro da família interleucina 1 (IL-1) das citocinas e foi recentemente descrita como mediadora de diversas doenças inflamatórias (SCHMITZ *et al.*, 2005). A IL-33 foi identificada como ligante ao receptor ST₂, que foi conhecido por longo tempo como receptor órfão (DINARELLO, 2007).

Tominaga *et al.* (1999) identificaram o ST₂ solúvel (ST₂s) e outra forma de receptor de membrana (ST₂L). Observações clínicas e experimentais mostraram a associação do ST₂ com doenças como asma, fibrose pulmonar, artrite reumatoide, doença vascular do colágeno e choque séptico (KAKKAR; LEE, 2008).

Na fisiopatologia cardiovascular a IL-33 é produzida pelo miocárdio em resposta à sobrecarga de pressão e atua como protetora da função cardíaca. O sistema IL-33/ST₂ regula a resposta miocárdica à sobrecarga mecânica em fibroblastos cardíacos e cardiomiócitos (SANADA *et al.*, 2007). Recentemente foi comprovado em corações transplantados de humanos adultos que a IL-33 é

expressa em células musculares lisas das artérias coronárias, miócitos e fibroblastos durante a necrose (DEMYANETS *et al.*, 2013).

A concentração de ST₂ foi estudada em pacientes com insuficiência cardíaca e foram observados que níveis elevados estavam relacionados ao desfecho mortalidade (BOISOT *et al.*, 2008; REHMAN; MUELLER; JANUZZI JR., 2008; WEINBERG *et al.*, 2003). No estudo *Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* (PRIDE) foram mensurados os níveis séricos de ST₂ em pacientes atendidos com dispneia aguda e o grupo de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica apresentou níveis séricos elevados de ST₂ comparado ao de pacientes com dispneia de outras causas (JANUZZI JR. *et al.*, 2007).

2.2.3.2 ST₂e IL-33 no infarto do miocárdio

Weinberg *et al.* (2002) descreveram a expressão do ST₂ no sistema cardiovascular e realizaram, em ratos, experimento com cultura de miócitos, IAM induzido e em pacientes internados com IAM. Após a sobrecarga mecânica em miócitos isolados, induziu-se ST₂ na forma solúvel mais representativa que a forma de receptor de membrana. A ligadura da artéria coronária em ratos levou ao aumento transitório do ST₂ quando comparado ao grupo-controle. No grupo de humanos (69 pacientes) foi feita a dosagem de ST₂ após o diagnóstico de IAM. Nesses pacientes o aumento do ST₂ circulante no dia 1 foi superior quando comparado aos dias 14 e 90. A correlação foi positiva entre ST₂ e o pico de creatinofosfoquinase (CPK) e negativa com a FEVE. Entretanto, os autores não determinaram se em humanos após o IAM o ST₂ sérico estaria elevado em resposta ao dano celular ou ao aumento do estresse ventricular.

A aplicação da dosagem sérica de ST₂ no IAM em estudos clínicos foi comprovada como valor preditivo de mortalidade e insuficiência cardíaca (SABATINE *et al.*, 2008; SHIMPO *et al.*, 2004). O remodelamento ventricular esquerdo após o IAM em pacientes com FEVE < 40% foi avaliado com base na associação entre as concentrações de ST₂, NT-proBNP, norepinefrina e aldosterona com as variáveis obtidas da ressonância magnética (RM) cardíaca. As dosagens dos biomarcadores e a obtenção das imagens da RM cardíaca

foram realizadas na fase inicial, depois de 12 e 24 semanas. A correlação do nível de ST₂ na fase inicial com a norepinefrina e aldosterona teve significância, mas foi ausente com o NT-proBNP. Os parâmetros do remodelamento ventricular, a extensão do infarto e a recuperação da função ventricular avaliados à RM cardíaca tiveram relação direta com o ST₂. No médio prazo, o ST₂ medido na fase inicial do IAM auxiliou na predição na recuperação funcional ventricular esquerda (WEIR *et al.*, 2010).

O aumento dos níveis séricos de ST₂ solúvel nas primeiras horas de início dos sintomas em pacientes com SCA (AI e IAMSSST) foi comprovado como valor prognóstico em seguimento de longo prazo (EGGERS *et al.*, 2010). Dhillon *et al.* (2011) avaliaram os níveis plasmáticos da IL-33 e ST₂ em pacientes internados com IAMSSST. A média de seguimento foi de 532 (150-1.059) dias e o desfecho primário foi constituído do score de risco GRACE (ER-GRACE) e dos eventos combinados (*major adverse cardiac events* – MACE – mortalidade de todas as causas, hospitalização devido à insuficiência cardíaca e reinfarto). A IL-33 e sua razão com o ST₂ não teve qualquer relação relevante com os desfechos do estudo. Porém, a elevação do ST₂ foi capaz de predizer os desfechos adversos no IAMSSST, mas não acrescentou aos marcadores estabelecidos na estratificação de risco.

No IAMCSST, o ST₂ e a IL-33 foram comparados aos marcadores de risco atuais. Tanto o ST₂ quanto a IL-33 foram mais altos nos pacientes que evoluíram para óbito. Em análise multivariada, foi elevado o risco de mortalidade em 30 dias (*hazard ratio* - HR 9,34, p<0,001) e em um ano (HR 3,15, p=0,001). Essas relações continuaram após o ajuste para o ER-GRACE e NT-pro-BNP. A razão IL-33/ST₂ não se associou a eventos (DHILLON *et al.*, 2012).

2.2.4 Adiponectina

O tecido adiposo é considerado a maior glândula endócrina do corpo e participa ativamente na regulação de vários processos biológicos (HAJER; VAN HAEFTEN; VISSEREN, 2008). A adiponectina (ApN) é o hormônio mais abundante secretado pelo tecido adiposo. Possui propriedades sensibilizadoras de insulina e está aumentada na obesidade, produzindo desequilíbrio metabólico

(HAJER; VAN HAEFTEN; VISSEREN, 2008). Em estudos clínicos e experimentais, a ApN possui efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos no miocárdio e na parede vascular (VAIOPOULOS *et al.*, 2012).

A ApN é também sintetizada e secretada pelos cardiomiócitos humanos no qual expressa os receptores AdipoR₁ e AdipoR₂ (GOLDSTEIN; SCALIA; MA, 2009). Dados recentes sugerem que a ApN pode exercer ações de proteção miocárdica. Pesquisas demonstraram que a ApN acumula-se no tecido miocárdico em resposta à injúria por isquemia e reperfusão e protege o miocárdio a partir da inibição do óxido nítrico e da expressão NADPH-oxidase e o resultante estresse oxidativo (SHIBATA *et al.*, 2007; TAO *et al.*, 2007).

Estudos epidemiológicos em voluntários saudáveis ressaltaram a associação entre elevação da ApN e diminuição do risco de DCV (PISCHON *et al.*, 2004). Entretanto, em caso de DCV, níveis aumentados de ApN estão associados ao aumento da mortalidade, embora nem todos os estudos encontraram essa associação (MAIOLINO *et al.*, 2008; PILZ *et al.*, 2006; SCHNABEL *et al.*, 2008). Um possível alvo molecular da ApN no coração pode ser a endotelina 1 (ET-1). A ET-1 induz a hipertrofia do cardiomiócito e é possível que a ApN iniba sua expressão (VAIOPOULOS *et al.*, 2012). Lindberg *et al.* (2012) estudaram o papel da ApN em pacientes (n=735) com IAMCSST tratados com ICPP. As amostras foram obtidas imediatamente antes do procedimento e o tempo de acompanhamento foi, em média, de 27 meses. Os níveis plasmáticos de ApN aumentados foram considerados um preditor independente de todas as causas de mortalidade cardiovascular (HR: 2,1, intervalo de confiança - IC 95% 1,5-4,5, p=0,001).

2.2.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foi primeiramente descoberto no cérebro como um membro da família das neurofinas, que possui funções neurotróficas e tem importância tanto no cérebro adulto quanto no embrionário (ALLEN; DAWBARN, 2006; HUANG; REICHARDT, 2001). Estudos têm reportado que o BDNF e seus receptores são expressos nas células endoteliais, musculares lisas e em vasos com aterosclerose (NAKAHASHI *et al.*,

2000). Em ratos a liberação do BDNF está associada à proteção do miocárdio da injúria isquêmica (OKADA *et al.*, 2012). Está também associada à aterogênese e à instabilidade da placa aterosclerótica em pacientes com angina instável, angina estável e sem doença coronariana aterosclerótica (EJIRI *et al.*, 2005). Em pacientes com AI os níveis de BDNF estão modificados na circulação coronariana quando comparados com pacientes estáveis (EJIRI *et al.*, 2005). Lorgis *et al.* (2010) compararam os níveis séricos de BDNF em pacientes com IAM (n=20) e doença arterial coronariana (DAC) estável (n=20). A mediana de BDNF foi superior no IAM em relação à da DAC estável (p=0,025) (LORGIS *et al.*, 2010).

3 OBJETIVOS

- Avaliar a existência da associação dos níveis plasmáticos dos biomarcadores: IL-33, ST₂s, ApN, BDNF e BNP entre os pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e a mortalidade durante a fase hospitalar e em 30 dias.
- Correlacionar os níveis plasmáticos de IL-33, ST₂s, ApN e BDNF com escore de risco GRACE, troponina I e FEVE durante a fase hospitalar.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte; o objetivo principal foi obtido dos dados da linha de base como estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da UFMG. A inclusão dos pacientes foi iniciada no dia 27 de dezembro de 2011, após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), e foi concluída no dia 02 de junho de 2012.

4.2 Amostra

Foram incluídos 131 pacientes internados na Unidade Coronariana (UCo) do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG e acompanhados até a alta hospitalar ou óbito. Todos os dados necessários para o estudo foram coletados em formulário específico (APÊNDICE A), compilados para um banco de dados da UCo (*Coreware*) e transferidos para o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)/Windows v17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

A população estudada foi selecionada a partir dos pacientes internados com IAMCSST. Eles foram procedentes das unidades de pronto-atendimento (UPAs) e pronto-socorro de hospitais públicos do município de Belo Horizonte e da região metropolitana. A transferência dos pacientes foi realizada conforme as diretrizes da linha de cuidados do IAM estabelecido em conjunto com a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte. Com o objetivo de estabelecer o diagnóstico adicionado à história clínica, os eletrocardiogramas realizados nas UPAs foram enviados para a UCo por meio de banda larga via Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG e analisados pelo cardiologista de plantão (MARCOLINO *et al.*, 2013).

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Idade superior a 18 anos;
- diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST;
- aceitação em participar da pesquisa.

Os critérios de exclusão consistiram de:

- Recusa ou impossibilidade de participar da pesquisa;
- presença de qualquer processo infeccioso no momento da internação;
- choque ou parada cardiorrespiratória nas primeiras 24 horas antes da inclusão.

Após preencher os critérios de inclusão e não tendo sido observado motivo de exclusão, o paciente foi convidado a participar do estudo no dia da internação na UCo. Posteriormente à explicação detalhada do projeto e do aceite em participar como voluntário, foi solicitada a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador (APÊNDICE B). Assinado o TCLE, foi realizada a coleta das amostras de sangue venoso para dosagem dos biomarcadores: IL-33, BDNF, ApN, BNP e ST₂.

4.3 Métodos

Após a internação na UCo com o diagnóstico de IAMCSST, os pacientes foram submetidos à anamnese, com obtenção da história clínica, dados da história pregressa, fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), medicamentos em uso e exame físico. As definições de hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, história familiar para DAC, doença renal crônica, dislipidemia, doença arterial periférica e angina foram obtidas da padronização de

dados clínicos da *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* e *American Heart Association (AHA)* (WEINTRAUB *et al.*, 2011).

4.3.1 Critérios de reperfusão

O critério de reperfusão considerado nos pacientes submetidos à ICPP foi a presença de fluxo TIMI 2/3 após o término do procedimento (ANTMAN *et al.*, 2004). No caso dos pacientes que foram submetidos à terapia fibrinolítica, os critérios de reperfusão considerados foram: melhora da dor torácica ou a resolução do supradesnivelamento do segmento ST acima de 50% na derivação do ECG, em que o supradesnivelamento do segmento ST apresentasse a maior amplitude. O grupo de pacientes que não teve critério de reperfusão 90 minutos após o início da terapia fibrinolítica foi encaminhado para ICP de resgate (STEG *et al.*, 2012).

4.3.2 Delineamento

4.3.1.1 Avaliação dos pacientes, estratificação de risco e MACE

De acordo com a rotina da unidade, foram realizados os seguintes exames: eletrocardiograma (de forma seriada, quando necessário, e depois diariamente), radiografia de tórax e coleta de exames laboratoriais. A dosagem de troponina I faz parte da rotina dos exames laboratoriais solicitados dos pacientes internados com SCA.

O escore de risco utilizado foi baseado no GRACE, um modelo de avaliação de risco da mortalidade intra-hospitalar ou em seis meses no espectro da SCA. O ER-GRACE foi calculado na apresentação inicial do paciente. As variáveis utilizadas foram as seguintes: classificação de Killip, pressão arterial sistólica; idade; frequência cardíaca; creatinina sérica; parada cardíaca na entrada; desvio do segmento ST e elevação dos níveis das enzimas cardíacas (GRANGER *et al.*, 2003) (APÊNDICE A). Na presente pesquisa foi calculado somente o ER-GRACE na apresentação inicial. Após a pontuação total, o ER-

GRACE foi dividido em três categorias de risco: baixo (49 a 125 pontos), intermediário (126 a 154 pontos) e alto (155 a 319 pontos). No período da internação hospitalar, foi mensurada a incidência de MACE, que foi definida diante de um dos seguintes eventos: morte, reinfarto, acidente vascular encefálico e revascularização de urgência.

4.3.1.2 Tratamento e seguimento dos pacientes

O tratamento foi iniciado ou continuado, complementando-se a abordagem iniciada no atendimento prévio. Seguindo as diretrizes da UCo, do setor de hemodinâmica dos Hospital das Clínicas e da Secretaria de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte, foi instituída terapia de reperfusão entre as primeiras 12 horas de início dos sintomas do IAMCSST. Se o paciente estivesse sendo atendido na UPA entre as primeiras três horas de início dos sintomas e não tivesse contraindicação para o uso do fibrinolítico, este era administrado. Caso o paciente não apresentasse critérios de reperfusão, ele era transferido e submetido ao cateterismo cardíaco e ICP de resgate. Na apresentação entre três e 12 horas do início do sintoma, foi estabelecida a transferência e o paciente foi submetido à ICP primária. Após a entrada na UCo, as rotinas do tratamento e da solicitação de exames laboratoriais foram baseadas nas diretrizes para conduta em pacientes com IAMCSST da ACC/AHA, Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais. Foram usadas as associações de antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico – AAS e clopidogrel), antitrombótico (heparina de baixo peso molecular, nitratos via intravenosa ou oral), beta-bloqueadores (via intravenosa ou oral), estatina e inibidores da conversão da angiotensina. Considerou-se o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa durante o procedimento de angioplastia primária (com ou sem implante de *stent*) em casos selecionados.

Os pacientes foram acompanhados durante a internação hospitalar e submetidos à estratificação de risco. Com isso, ele foi classificado a partir das variáveis clínicas: classe de Killip (KILLIP; KIMBALL, 1967) (APÊNDICE A), fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada por meio do exame de ecocardiograma e, caso indicado, um teste provocativo para isquemia (teste ergométrico,

cintilografia miocárdica ou ecodopplercardiograma de estresse). Conforme a estratificação de risco, os pacientes foram conduzidos para revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia cardíaca) ou tratamento clínico. No dia da alta hospitalar, eles foram orientados quanto à cessação do tabagismo, reabilitação cardiovascular e para agendar consulta de retorno no ambulatório da instituição. Após a alta hospitalar foi feito contato telefônico com os pacientes, que coincidiu aproximadamente no 30º dia após a data de internação.

4.3.2 Amostras plasmáticas

As amostras foram obtidas nas primeiras 24 horas de internação na UCo. A coleta de sangue venoso foi procedida por um técnico de laboratório, de preferência em uma veia periférica antecubital, com o paciente na posição supina, em repouso de no mínimo 30 minutos e em tubo com anticoagulante (ácido etilenodiaminatetracético – EDTA). A amostra foi enviada ao laboratório, o plasma foi centrifugado a 2.500 rotações por minuto durante cinco minutos e armazenado à temperatura de -20°C. Para a dosagem da troponina I a amostra foi armazenada em tubos sem anticoagulante e não havia necessidade de preparo específico do paciente. O diagnóstico era desconhecido pelo profissional que executou o teste.

As dosagens da troponina I foram realizadas no laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG e do BNP no laboratório da Faculdade de Medicina da UFMG. Os outros biomarcadores: IL-33, ST-2, BDNF e ApN foram analisados no laboratório do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

4.3.3 Dosagem do BNP

As determinações quantitativas de BNP no soro ou plasma foram feitas no analisador de imunoensaio Triage® Meter (*Biosite, San Diego, California, USA*). por meio de fluorescência. O analisador calcula automaticamente a concentração de BNP de cada amostra em pg/mL, com intervalo de medição de 5 pg/mL a 5.000 pg/mL. Os resultados encontrados iguais ou inferiores a 100 pg/mL foram considerados normais em pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva.

A média do limite de confiança de 95% da sensibilidade analítica para o teste foi inferior a 5 pg/mL. O ensaio não é afetado pela hemoglobina (> 1.000 mg/dL), lípidos (colesterol > 1.000 mg/dL e triglicérides > 1.000 mg/dL) ou bilirrubina (> 20 mg/dL). Foram efetuados testes pelo fabricante para reação cruzada com 55 fármacos, não tendo sido observada qualquer interferência desses fármacos nos testes.

4.3.4 Dosagem da troponina I

As dosagens plasmáticas da troponina I foram realizadas no sistema VIDAS®Troponin I Ultra (*Biomérieux, Lyon, France*) a partir do método imunoenzimático tipo sanduíche numa etapa com detecção final em fluorescência. A primeira amostra era colhida no momento da internação e outra coleta era feita 12 horas após o início dos sintomas, sendo considerado o mais alto valor.

Todas as etapas do teste foram efetuadas automaticamente pelo aparelho. A amostra do paciente entra em contato com anticorpos antitroponina cardíaca marcados com fosfatase alcalina (conjugado). A troponina I liga-se, por um lado, às imunoglobulinas e, por outro, ao conjugado, formando assim um sanduíche. Em seguida são efetuadas duas etapas de revelação sucessivas. A enzima do conjugado catalisa a reação de hidrólise do substrato (4-metil-umbeliferil fosfato) num produto (4-metil-umbeliferona) cuja fluorescência emitida é medida. O valor do sinal de fluorescência é proporcional à concentração de antígeno presente na amostra. Os resultados foram expressos em µg/L e o valor de referência foi de < 0,01 µg/L. O domínio de leitura do dispositivo VIDAS®Troponin I Ultra estende-se de 0,01 a 30 µg/L e não foi observado qualquer efeito de zona até concentrações em troponina I cardíaca de 1.000 µg/L.

4.3.5 Dosagem de IL-33, ST₂, BDNF e adiponectina

Para as análises, as amostras de plasma foram descongeladas e as concentrações dos mediadores inflamatórios IL-33, ST-2, BDNF e ApN dos pacientes foram mensuradas usando-se a técnica de imunoensaio de enzima de

anticorpo (*Enzyme-linked immunoabsorbent assay*- ELISA) sanduíche. Inicialmente, a cada poço foram adicionados 100 µL de anticorpo monoclonal contra IL-33, ST-2, BDNF e ApN (R&D Systems Minneapolis, MN, EUA), diluídos em *Phosphate Buffered Saline* (PBS) contendo 0,1% de albumina de soro bovino BSA (SIGMA), sendo essas placas incubadas por 12 horas à temperatura ambiente. Anticorpos não aderidos às placas foram descartados, por inversão e sucessivas lavagens em PBS – *Tween*, e as placas bloqueadas com 200 µL/poço de uma solução contendo PBS-BSA 1% durante duas horas a 37°C. A seguir, as placas foram novamente lavadas.

As amostras foram então diluídas (IL-33 e ST2 diluídas 1:2; BDNF e ApN diluídas 1:10) e aplicadas em volume de 100 µL para cada poço. Paralelamente, a molécula investigada foi diluída em várias concentrações, para estabelecimento de uma curva-padrão. Efetuou-se incubação por 12 horas à temperatura ambiente. Os anticorpos secundários, após a lavagem dos poços, foram diluídos em PBS-BSA 0,1% e incubados por duas horas à temperatura ambiente. Finalmente, 100 µL de estreptavidina ligada à peroxidase na diluição de 1:4.000 em PBS-BSA 0,1% foram adicionados à placa, que foi mantida sob agitação por 30 minutos.

O cromógeno utilizado foi o *O-phenylenediamine* (OPD) SIGMA na diluição de 4 mg para 10 mL de tampão citrato. No momento da aplicação de 100 µL dessa solução nos poços foram adicionados 2 µL/placa de H₂O₂ 30 volumes como catalisador da reação. Após 20 minutos de incubação em ausência de luz, a reação foi cessada, adicionando-se 50 µL de H₂SO₄ 1 M por poço. A leitura da intensidade de marcação foi feita em leitor de ELISA, utilizando-se o comprimento de onda de 490 nM (SOFTmaxPro – versão 2.2.1). Os valores foram expressos em pg/mL e os limites de detecção foram de 5 pg/mL para o BDNF, ApN e ST₂ e de 2,5 pg/mL para a IL-33.

4.4 Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados da UCo e foram analisados utilizando-se o programa SPSS/Windows v17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). As variáveis categóricas foram descritas como proporção e as contínuas

como média (desvio-padrão - dp) ou mediana e intervalo interquartil (IIq) de acordo com a sua distribuição. A análise univariada foi realizada utilizando-se os testes de qui-quadrado e exato de Fisher e t de Student e Mann-Whitney quando apropriado. Para o estudo da associação entre variáveis, foram calculados os coeficientes de correlação (Pearson ou Spearman). A razão IL-33 e ST₂ foi transformada em uma variável e avaliada por meio de regressão logística com o evento mortalidade.

Considerando-se o estudo de Dhilan *et al.* (2012) e realizando-se a transformação dos valores obtidos pelo logaritmo neperiano (ln), foi calculada a amostra necessária ao estudo, considerando-se o E/S de 0,66, o erro alfa de 0,05, erro beta de 0,80, a razão entre pacientes com desfecho e sem desfecho de 1:5. A amostra calculada foi de 22 pacientes no grupo com evento e 110 no grupo sem evento (DUPONT; PLUMMER JR., 1990).

A previsão de inclusão de pacientes levou em consideração que, se se internam 70 pacientes com IAM por mês na UCo do HC-UFMG, dos quais 30% não apresentam IAM com supra; e se outros 10% não preencherão os critérios de inclusão, prevê-se a inclusão de 42 pacientes por mês, totalizando 132 em pouco mais de três meses de recrutamento (FAUL *et al.*, 2007).

4.5 Parecer ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número ETIC 0248.0.203.000-11 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da amostra

Da população com IAMCSST disponível para análise de 131 pacientes, oito pacientes (6,1%) não foram encontrados por contato telefônico no seguimento de 30 dias e foram excluídos da análise. A amostra de 123 pacientes tinha idade média de 60 ± 12 anos, com predomínio do sexo masculino ($n=88$, 72%). A média de peso foi de 71 ± 12 kg, com contagem total de leucócitos de 11.750 ± 3.959 , *clearance* de creatinina de 93 ± 33 mL/min/m² e FEVE de $49 \pm 12\%$. Observou-se alta prevalência de fatores de risco: hipertensão arterial ($n=74$, 60%), diabetes ($n=26$, 21%), dislipidemia ($n=56$, 46%), tabagismo ($n=52$, 42%) e história familiar para DAC ($n=22$, 18%). Poucos pacientes apresentavam DAC prévia (história de infarto, ICP ou CRVM, $n=15$, 12%) ou relato de doença renal crônica ($n=2$, 2%). A maioria dos pacientes apresentava escore de GRACE intermediário ($n=67$, 55%), classificação de Killip na entrada = I ($n=75$, 61%) e padrão anatômico univascular (100 em 119 com cateterismo disponível, 84%). Do total de pacientes, quatro não foram submetidos à cineangiocoronariografia, porque foram avaliados por meio de teste provocativo de isquemia e sendo considerados de baixo risco.

Foram submetidos à terapia de reperfusão 73 pacientes (59%) durante a fase aguda, sendo 41 (33%) por trombólise, 26 (21%) por angioplastia primária e seis (5%) por angioplastia de resgate. A mediana do tempo de reperfusão (entre o início da dor e o início do fibrinolítico ou a primeira insuflação do balão na ICPP) foi de 292 minutos (mínimo: 30 minutos e máximo: 1.870 minutos). No período de internação hospitalar, 86 (70%) dos pacientes foram submetidos à revascularização miocárdica (81 ICP e 5 CRVM).

Durante o seguimento hospitalar, ocorreram os seguintes eventos: MACE (16%), óbito (6,1%), trombose de *stent* ($n=3$, 3%) e reinfarto ($n=3$, 3%). Entretanto, durante o seguimento de 30 dias houve o total de 11 óbitos (9%).

5.2 Características dos grupos com e sem desfecho fatal

Os 123 pacientes foram divididos em dois grupos: os que evoluíram para o óbito, n=11 (8,9%), e os que sobreviveram, n=112 (91,1%). As características gerais dos pacientes dos dois grupos são mostradas na TAB. 1. Os grupos foram semelhantes quanto à maioria das variáveis, mas algumas características foram mais frequentes entre os pacientes que faleceram: CRVM prévia, doença renal crônica e padrão trivascular. Dos indivíduos que evoluíram para óbito, 63,6% eram trivasculares, enquanto 85,7% dos sobreviventes apresentaram o padrão uni ou bivascular. O tempo de internação na UCo foi significativamente maior no grupo de pacientes que faleceram.

Não se observa diferença quanto ao uso e efetividade da terapia de reperfusão realizado nos pacientes dos dois grupos (TAB. 2), embora as proporções de sobreviventes que receberam a terapia de reperfusão e que apresentaram critérios de reperfusão sejam nominalmente superiores às observadas no grupo que evoluiu para óbito. O tratamento efetuado nos dois grupos diferiu de forma significativa ($p=0,006$), sendo que um número representativamente mais alto de pacientes que faleceram foi tratado cirurgicamente durante a internação ($p=0,005$). Trombose de *stents* (n=3) foi observada apenas em pacientes que sobreviveram, enquanto dos três casos de reinfarto dois ocorreram no grupo sobrevivente e outro no grupo que evoluiu para óbito.

5.3 Biomarcadores e suas associações com a mortalidade e com as variáveis clínicas

Dos biomarcadores mensurados nas primeiras 24 horas de internação, apenas os níveis de IL-33 foram significativamente mais elevados nos pacientes que evoluíram para óbito, em relação aos sobreviventes ($p=0,003$, TAB. 3). A razão IL-33/ST2 também não foi diferente entre os grupos. Os coeficientes de correlação entre os biomarcadores entre si e com as variáveis clínicas (pico de TnI, ER-GRACE, FEVE, classificação de Killip na entrada, *clearance* de creatinina e delta T de reperfusão) estão descritos na TAB. 4. Entre os biomarcadores, o IL-

33 e ST2 se correlacionaram ($r_s=0,256$, $p=0,005$) e o ST2 se correlacionou com o pico de troponina ($r_s=0,430$, $p<0,001$). Os níveis de BNP se correlacionaram positivamente com ER-GRACE ($r_s=0,335$, $p <0,001$) e com a classificação de Killip na admissão ($r_s=0,241$, $p=0,007$) e negativamente com a FEVE ($r_s=0,325$, $p <0,001$) e com $p=0,00$. A ApN e o BDNF não apresentaram correlação significativa com as variáveis clínicas. Tanto o IL-33 como ST₂ apresentaram correlação negativa com a FEVE ($r_s=-0,211$, $p=0,023$ e $r_s=-0,322$, $p<0,001$).

5.4 IL-33, ER-GRACE, BNP, FEVE e prognóstico

A análise da curva *receiver operator characteristic* (ROC) foi utilizada para identificar as variáveis que poderiam prever a mortalidade em 30 dias. As variáveis foram: IL-33, ER-GRACE, BNP e FEVE. Somente os níveis de IL-33 foram estatisticamente significativos, com a área sob a curva ROC de 0,756 (IC 95% 0,640-0,871; $p=0,008$). As variáveis ER-GRACE, BNP, FEVE e ST₂ não exibiram significância estatística, com respectivas áreas sob a curva ROC de 0,681 (IC 95% 0,502-0,860; $p=0,058$), 0,643 (IC 95% 0,463-0,822, $p=0,137$), 0,355 (IC 95% 0,163-0,547, $p=0,129$) e 0,616 (IC 95% 0,403-0,829, $p=0,227$) (GRÁF. 1).

TABELA 1 - Características dos pacientes divididos em grupos em relação à mortalidade

Características	Mortalidade em 30 dias		
	Sim (n=11)	Não (n= 112)	p
Sexo masculino	10 (91)	78 (70)	0,29
Idade (anos)	62 ± 16	60 ± 12	0,18
Peso (kg)	79 ± 12	71 ± 12	0,99
Leucócitos (contagem total)	14731 ± 3786	11456 ± 3686	0,90
Clearance de creatinina (mL/min/m ²)	74,6 ± 33,3	94,8 ± 32,3	0,48
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	43 ± 13	49 ± 12	0,75
Fatores de risco			
Hipertensão arterial	5 (46)	69 (62)	0,41
Diabetes <i>mellitus</i>	2 (18)	24 (21)	0,16
Dislipidemia	7 (64)	49(44)	0,29
Tabagismo	4 (36)	48 (43)	0,25
História familiar para DAC	2 (18)	20 (18)	0,93
História clínica			
ICP prévia	1 (9)	7 (6)	0,70
CRVM prévia	2 (18)	3 (3)	0,004
IAM prévio	2 (18)	8 (7)	0,30
Doença renal crônica	2 (18)	0	0,001
Escore de GRACE			
Baixo	1 (9)	32(29)	
Intermediário	5(46)	62(55)	0,06
Alto	5(46)	18(16)	
Classificação de Killip na entrada			
I	4 (36)	71(63)	0,18
≥ II	7 (64)	41 (37)	
Paredes acometidas (ECG)			
Anterior	6 (55)	47(42)	0,69
Outros	5 (46)	65 (58)	
Padrão vascular *			
Trivascular	7 (64%)	12(11%)	0,001
Outros	4 (36,4%)	96(86%)	
Tempo de internação (dias) †			
Hospitalar	8 (5-24)	8 (6-12)	0,90
Na UCo	5 (3-14)	3 (2-4)	0,026

*4 pacientes não foram submetidos à cineangiocoronariografia.

Dados expressos por número absoluto (porcentagem) ou média ± desvio-padrão, exceto †, expresso por mediana e intervalo interquartil.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; UCo: unidade coronariana.

TABELA 2 - Tratamento e desfechos durante a fase hospitalar divididos em grupos em relação à mortalidade

	Mortalidade em 30 dias		
	Sim (n=11)	Não (n= 112)	p
Reperusão			
Tratamento de reperusão	4 (36)	69 (62)	0,08
Critérios de reperusão	3 (27)	61 (55)	0,10
Tratamento hospitalar			
Clínico	3(27)	34 (30)	
ICP	5 (46)	76 (68)	0,006
CRVM	3 (27)	2 (2)	

Dados expressos por número absoluto (porcentagem). ICP: intervenção coronária percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica.

TABELA 3 - Biomarcadores obtidos nas primeiras 24 horas da internação na UCo de acordo com a mortalidade em 30 dias

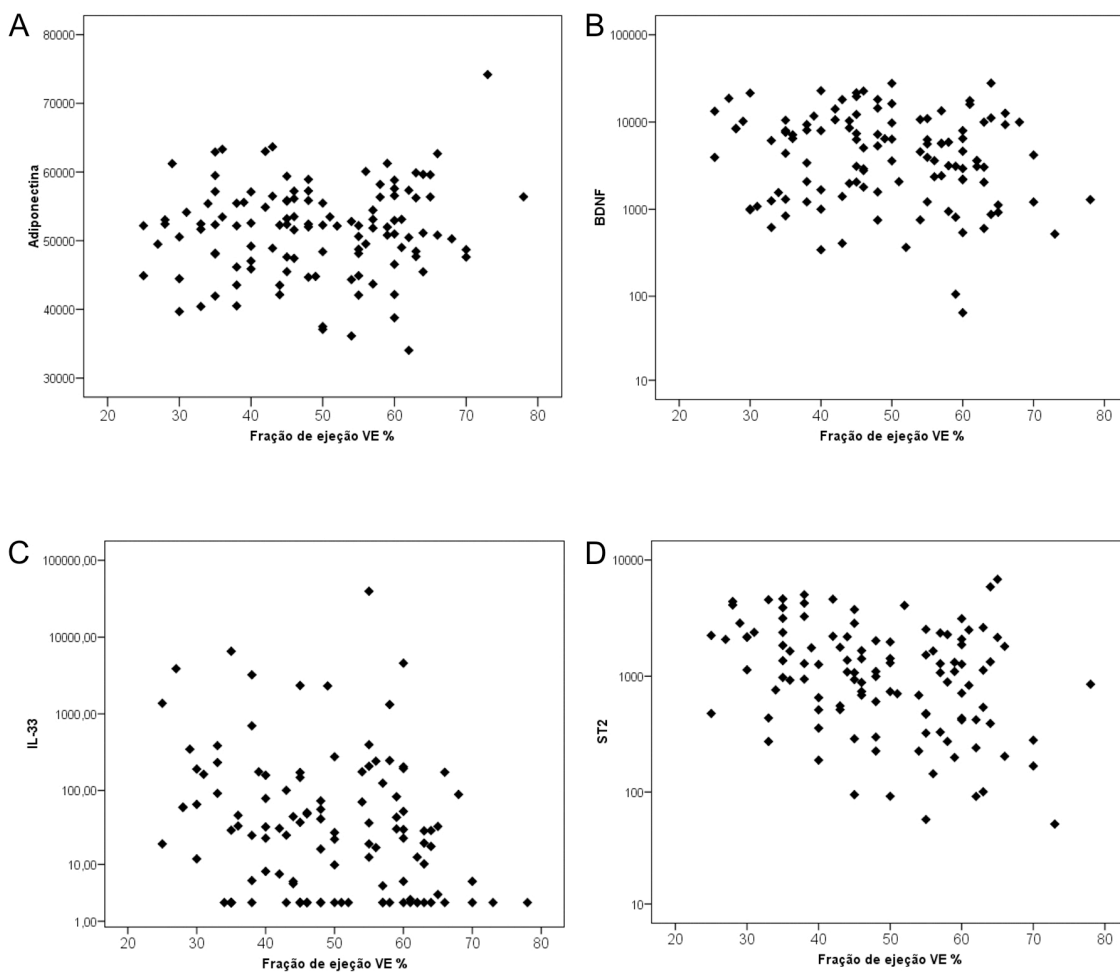
Biomarcadores	Mortalidade em 30 dias		
	Sim (n=11)	Não (n= 112)	p
Troponina I (µg/L)	9,0 (7,0-30,0)	9,5 (5,2-29,0)	0,44
BNP (pg/mL)	308 (184-534)	162 (59-384)	0,11
Adiponectina (pg/mL)	52445 (45497-55863)	52193 (47663-56362)	0,78
BDNF (pg/mL)	6136 (1120-7385)	4474 (1604-10295)	0,67
IL-33 (pg/mL)	82,6 (59,7-392,7)	23,1 (2,5-95,9)	0,003
ST ₂ (pg/mL)	1316 (437-4100)	1081 (421-2075)	0,34
Razão IL-33/ST2	0,11 (0,01-0,68)	0,06 (0,02-0,15)	0,69

TABELA 4 - Correlação entre os biomarcadores obtidos nas primeiras 24 horas da internação na UCo e variáveis clínicas

		Adipo-				
		BNP	nectina	BDNF	IL-33	ST2
Adiponectina	r_s	0,039				
	p	0,669				
BDNF	r_s	-0,105	0,093			
	p	0,255	0,315			
IL-33	r_s	0,127	-0,038	0,115		
	p	0,166	0,680	0,217		
ST2	r_s	-0,060	0,173	0,151	0,256	
	p	0,511	0,059	0,102	0,005	
Troponina I	r_s	0,005	0,113	0,037	0,046	0,430
	p	0,954	0,217	0,692	0,620	<0,001
Escore de GRACE	r_s	0,335	0,030	-0,171	0,178	0,178
	p	<0,001	0,743	0,063	0,051	0,051
FEVE	r_s	-0,325	0,067	-0,127	-0,211	-0,322
	p	<0,001	0,473	0,175	0,023	<0,001
Classificação Killip na admissão	r_s	0,241	0,002	0,019	0,065	0,172
	p	0,007	0,980	0,840	0,483	0,059
<i>Clearance</i> de creatinina	r_s	-0,148	0,108	-0,003	-0,068	-0,088
	p	0,101	0,241	0,972	0,457	0,337
Tempo até a reperfusão (min)	r_s	0,037	-0,075	0,092	-0,091	-0,083
	p	0,757	0,537	0,450	0,448	0,493

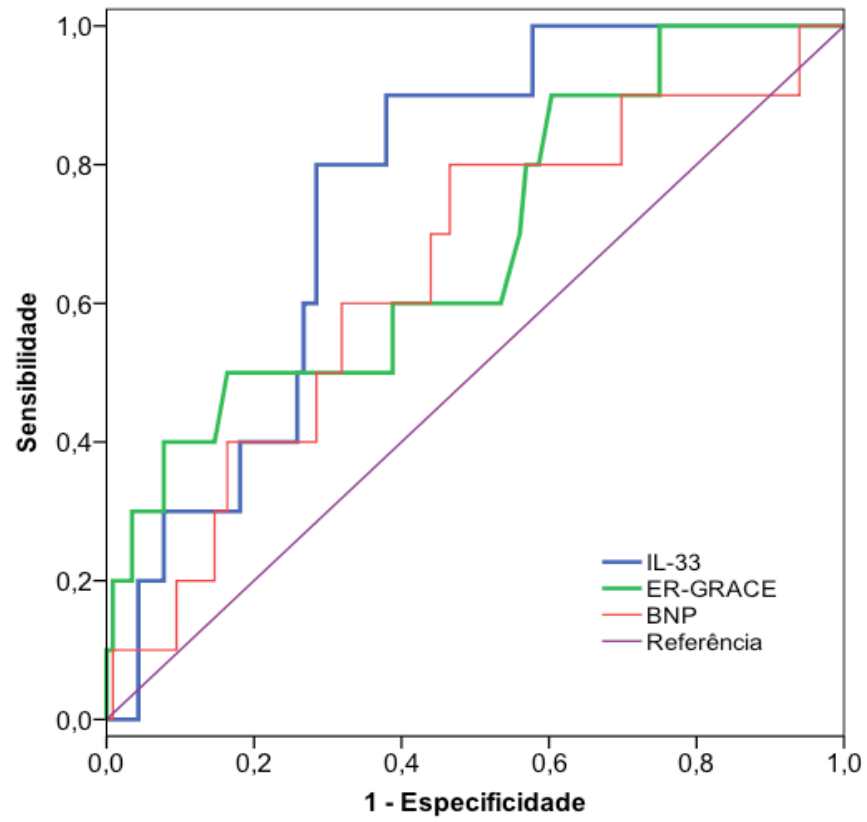
Dados expressos pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s) em negrito, quando o valor $p < 0,05$. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

GRÁFICO 1 - Correlação dos biomarcadores com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo



A – Adiponectina; B – BDNF; C – IL-33; D – ST2.

GRÁFICO 2 – Curva ROC: Mortalidade em 30 dias



6 DISCUSSÃO

Realizou-se estudo prospectivo baseado em coorte de pacientes com IAMCSST tratados em UCo, nos quais se dosaram múltiplos biomarcadores (BDNF, ApN, ST₂, IL-33 e BNP) nas primeiras 24 horas de internação e avaliou-se o impacto destes sobre o risco de morte em 30 dias. Do conjunto de biomarcadores, a IL-33 foi o único cujos níveis circulantes foram significativamente mais elevados naqueles que evoluíram para óbito, em relação ao grupo de sobreviventes. Mesmo quando comparada a outras variáveis classicamente relacionadas ao risco de morte em curto prazo após o IAMCSST, como ER-GRACE, BNP e FEVE, somente a IL-33 apresentou acuidade estatisticamente significativa, avaliada com base na curva ROC, para predizer a mortalidade em 30 dias. Embora se tenha observado correlação positiva entre a IL-33 e o ST₂, o ST₂ e a razão IL-33/ST₂ não se associaram ao risco de morte na presente amostra.

São escassos os estudos experimentais e clínicos no IAMCSST com a IL-33, uma citocina descrita recentemente (SCHMITZ *et al.*, 2005). O impacto da IL-33 sobre o prognóstico no IAMCSST foi descrito por Dhillon *et al.* (2012), que avaliaram os níveis de ST₂ e IL-33 em 677 pacientes 3-5 dias após a admissão por IAMCSST: níveis de IL-33 superiores a 5,4 pg/mL (limite inferior de detecção do ensaio utilizado) se associaram a aumento da mortalidade em 30 dias (HR 4,16, p=0,007) e em 1 ano de seguimento (HR 2,29, p=0,008), mas não tiveram valor prognóstico incremental em modelos que incluíam o ER-GRACE e os níveis de NT-proBNP. Embora o estudo deva ser reconhecido como o primeiro a demonstrar o impacto prognóstico dos níveis elevados de IL-33, várias limitações são listadas pelos autores (DHILLON *et al.*, 2012). O recrutamento ocorreu em duas fases (2001 e 2004-2006) e mudanças no manejo clínico de IAM podem ter ocorrido entre as fases. As amostras de plasma foram obtidas de uma única vez, tardiamente, 3-5 dias após o evento, de modo que 54% dos pacientes tinham níveis de IL-33 abaixo do limite inferior de detecção do ensaio (5,4 pg/mL), limitando a possibilidade de inferência sobre as diferentes faixas de elevação da citocina, especialmente se mensuradas mais precocemente. Por fim, trata-se de

grupo de pacientes no qual o tratamento padrão foi a trombólise, diferentemente de outras coortes mais recentes. Em nosso estudo, os níveis de IL-33 estavam abaixo do limite de detecção de 2,5 pg/mL em apenas 25% dos casos e foram incluídos também os pacientes que foram tratados com reperfusão por ICPP e por trombólise, assim como aqueles que, por vários motivos, não receberam terapia de reperfusão. Assim, nossos resultados corroboram e estendem os achados de Dhillon *et al.* (2012) e sugerem que a dosagem de IL-33 pode ser útil na estratificação de risco no IAMCSST, especialmente se realizada mais precocemente e com ensaios mais sensíveis.

O significado do aumento dos níveis de IL-33 nos casos fatais de IAMCSST não foi estabelecido, mas estudo experimental recente demonstrou que a IL-33 é expressa em miócitos, fibroblastos cardíacos e células musculares lisas das artérias coronárias após a injúria e a necrose. Seu alvo são os receptores ST-2 presentes nas células endoteliais de leitos arteriais, incluindo-se aorta, coronárias e arteríolas. Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF- α), o interferon tipo gama (IFN- γ) e a interleucina-1 β (IL- β), induzem o aumento dos níveis de IL-33 e a expressão de IL-33 mRNA nessas células cardíacas (DEMYANETS *et al.*, 2013). Assim, a produção e liberação aumentada de IL-33 se associam a injúria e necrose dos miócitos e pode-se presumir que os níveis séricos elevados da IL-33 fazem parte da complexa resposta inflamatória que ocorre no IAMCSST, podendo explicar seu potencial como marcador de risco nessa condição clínica.

Merecem destaque também os resultados negativos do presente estudo, com a ausência de associação do BDNF, ApN e ST₂ com a mortalidade em 30 dias. Quanto ao BDNF, embora estudos em ratos tenham sugerido associação com a proteção do miocárdio contra injúria isquêmica e na instabilidade da placa aterosclerótica (EJIRI *et al.*, 2005; OKADA *et al.*, 2012), não existem evidências de que sua dosagem possa se relacionar ao prognóstico na SCA. Em pacientes com IAM, Lorgis *et al.* (2010) compararam níveis de BDNF em dois grupos de 20 pacientes com IAM e angina estável, mostrando níveis superiores de BDNF no grupo com diagnóstico de IAM. Tais resultados sugerem que exista liberação do BDNF no IAM, mas não se aborda a eventual relação com o desfecho mortalidade. Nossa pesquisa foi negativa em relação ao papel do BDNF como preditor de mortalidade em 30 dias, como também não mostrou sua correlação

com os biomarcadores estudados (ApN, ST₂, BNP e troponina I) e com variáveis clínicas (ER-GRACE, classificação de Killip e FEVE). Esses resultados devem ser considerados no bojo do escasso conhecimento da fisiopatologia da liberação do BDNF após a isquemia e necrose miocárdica, assim como da necessidade de mais estudos para avaliar o momento ideal para a coleta das amostras durante a evolução do infarto do miocárdio.

O único trabalho que analisou a aplicação da ApN no IAMCSST foi restrito a uma população de pacientes que foram submetidos à reperfusão especificamente com ICP primária. Nesta pesquisa, as amostras sanguíneas foram obtidas precocemente antes da intervenção coronária. Os autores comprovaram que o aumento da ApN foi preditor independente de todas as causas de mortalidade cardiovascular (LINDBERG *et al.*, 2012). A obtenção da AnP nas primeiras 24 de internação em nosso estudo não comprovou sua relação com a mortalidade, contudo, em nossa população havia 41% de pacientes que não receberam terapia de reperfusão. Em sua maioria esses pacientes são atendidos e internados tardiamente, sugerindo mais atraso entre a injúria miocárdica aguda e a coleta das amostras sanguíneas. Entretanto, isso pode explicar o nosso achado levando em consideração a hipótese de que o pico de liberação da AnP seja mais precoce.

Os dois principais estudos com ST₂ no IAMCSST apresentavam as seguintes características em comum: a população foi selecionada de ensaios clínicos randomizados envolvendo vários centros, a inclusão não foi consecutiva e a terapia fibrinolítica foi utilizada em todos os pacientes (SABATINE *et al.*, 2008; SHIMPO *et al.*, 2004). Os resultados desses estudos foram semelhantes e realçaram que o ST₂ foi considerado preditor independente de mortalidade e insuficiência cardíaca em 30 dias. O ST₂ não apresentou elevação significativa no grupo que evoluiu para óbito em relação ao grupo sobrevivente em nossa pesquisa. Contudo, a semelhança foi restrita à correlação significativa entre ST₂ e a troponina I apresentada no estudo de Shimpo *et al.* (2004). Nossos achados envolvem duas modalidades de tratamento do IAMCSST, terapia fibrinolítica e angioplastia primária, além do grupo que não recebeu terapia de reperfusão. Essa heterogeneidade em relação ao tratamento pode ter contribuído para nossos achados quanto à diferença entre a liberação do ST₂ e o momento de obtenção das amostras sanguíneas.

Pontos fortes e limitações do presente estudo precisam ser considerados. A principal vantagem é se tratar de estudo de coorte, prospectivo, que inclui pacientes da prática clínica atual, com coleta de sangue nas primeiras 24 horas de internação e dosagem simultânea de múltiplos biomarcadores, alguns dos quais de valor ainda incerto na SCA. Quanto às limitações, destaca-se, em primeiro lugar, que foi uma análise restrita a apenas um centro de referência para tratamento do IAM, com tamanho amostral relativamente pequeno e com seguimento por somente em 30 dias. Em segundo, não foi possível realizar análise multivariada, em razão do tamanho da amostra. Em terceiro, a obtenção das amostras seriadas, desde a admissão até o período pós-infarto, poderia trazer mais informações sobre os mecanismos fisiopatológicos da liberação dos novos biomarcadores no IAMCSST, assim como o estabelecimento do melhor momento de sua dosagem para fins prognósticos.

Em relação às futuras direções, apesar do nosso estudo não demonstrar o papel da razão IL-33/ST₂, novas pesquisas devem ser realizadas com o objetivo de elucidar o efeito protetor do miocárdio dessa associação. Outra lacuna a ser explorada é o papel da IL-33 como preditor do remodelamento ventricular esquerdo após o infarto do miocárdio, associado a exames de imagem como a ressonância magnética.

7 CONCLUSÕES

- Observou-se que, entre os biomarcadores analisados, somente os níveis elevados de IL-33 obtidos nas primeiras 24 horas de internação nos pacientes com IAMCSST foram associados à mortalidade em 30 dias.
- Nos pacientes com IAMCSST, os níveis de BNP correlacionaram-se positivamente com ER-GRACE e negativamente com a FEVE. A ApN, IL-33 e o BDNF não apresentaram correlação significativa com as variáveis clínicas. Entretanto, o ST₂ correlacionou-se de forma positiva com o pico de Tnl e de maneira negativa com a FEVE.

REFERÊNCIAS

ALLEN, S.J.; DAWBARN, D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. **Clin Sci**, London, v. 110, n. 2, p. 175-91, Feb. 2006.

ANDERSON, J.L. *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 123, n. 18, p. e426-579, May 10 2011.

ANTMAN, E.M. ST-elevation myocardial infarction: management. *In*: BONOW, R.O.M.D.L.; ZYPES, D.P.; LIBBY, P. (ed.). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Ninth. Philadelphia: Saunders/Elsevier, v. 2, cap. 55, p. 1111-1171, 2012a. ISBN 9781437727081.

_____. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. *In*: BONOW, R.O.M.D.L.; ZYPES, D.P.; LIBBY, P. (ed.). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Ninth. Philadelphia: Saunders/Elsevier, v. 2, cap. 54, p. 1087-1110, 2012b. ISBN 9781437727081.

ANTMAN, E.M. *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). **Circulation**, v. 110, n. 9, p. e82-292, Aug. 31, 2004.

BARON, S.J.; GIUGLIANO, R.P. Effectiveness and safety of percutaneous coronary intervention after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 107, n. 7, p. 1001-9, Apr. 1, 2011.

BOISOT, S. *et al.* Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. **J Card Fail**, v. 14, n. 9, p. 732-8, Nov. 2008.

BRAUNWALD, E. The open-artery theory is alive and well--again. **N Engl J Med**, v. 329, n. 22, p. 1650-2, Nov. 25, 1993.

CASTRO, L.R. *et al.* NT-proBNP levels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 6, p. 456-61, Dec. 2011.

COHEN, M.; BOIANGIU, C.; ABIDI, M. Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n. 18, p. 1895-906, May 4, 2010.

COHEN, M. *et al.* Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. **Circulation**, v. 108, n. 16 Suppl 1, p. III14-21, Oct. 21, 2003.

CRAGG, D.R. *et al.* Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. **Ann Intern Med**, v. 115, n. 3, p. 173-7, Aug. 1, 1991.

DE LEMOS, J.A.; MCGUIRE, D.K.; DRAZNER, M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. **Lancet**, v. 362, n. 9380, p. 316-22, Jul. 26, 2003.

DEMYANETS, S. *et al.* Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. **J Mol Cell Cardiol**, v. 60C, p. 16-26, Apr. 6, 2013.

DHILLON, O.S. *et al.* Pre-discharge risk stratification in unselected STEMI: Is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers? **Int J Cardiol**, Jul., 24 2012.

DHILLON, O.S. *et al.* Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. **Am Heart J**, v. 161, n. 6, p. 1163-70, Jun. 2011.

DICKSTEIN, K. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Eur Heart J**, v. 29, n. 19, p. 2388-442, Oct. 2008.

DINARELLO, C.A. Historical insights into cytokines. **Eur J Immunol**, v. 37 Suppl 1, p. S34-45, Nov. 2007.

DUPONT, W.D.; PLUMMER JR., W.D. Power and sample size calculations. A review and computer program. **Control Clin Trials**, v. 11, n. 2, p. 116-28, Apr 1990.

EAGLE, K.A. *et al.* Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **Lancet**, v. 359, n. 9304, p. 373-7, Feb. 2, 2002.

EAGLE, K.A. *et al.* Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. **Eur Heart J**, v. 29, n. 5, p. 609-17, Mar. 2008.

EGGERS, K.M. *et al.* ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. **Am Heart J**, v. 159, n. 5, p. 788-94, May. 2010.

EJIRI, J. *et al.* Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. **Circulation**, v. 112, n. 14, p. 2114-20, Oct. 4, 2005.

ERIKSSON, S. *et al.* Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. **Clin Chem**, v. 51, n. 5, p. 839-47, May 2005.

ESCOSTEGUY, C.C. *et al.* Acute myocardial infarction: clinical and epidemiological profile and factors associated with in-hospital death in the municipality of Rio de Janeiro. **Arq Bras Cardiol**, v. 80, n. 6, p. 600-6, 593-9, Jun. 2003.

EVANGELISTA, P.A.; BARRETO, S.M.; GUERRA, H.L. Hospital admission and hospital death associated to ischemic heart diseases at the National Health System (SUS). **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 2, p. 119-26, Feb. 2008.

FAUL, F. *et al.* G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods**, v. 39, n. 2, p. 175-91, May 2007.

FERREIRA, G.M. *et al.* Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 97-104, Aug. 2009.

FOX, K.A. *et al.* Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **Eur Heart J**, v. 23, n. 15, p. 1177-89, Aug. 2002.

GIBSON, C.M. *et al.* Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. **Am Heart J**, v. 156, n. 6, p. 1035-44, Dec. 2008.

GOLDSTEIN, B.J.; SCALIA, R. G.; MA, X. L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. **Nat Clin Pract Cardiovasc Med**, v. 6, n. 1, p. 27-35, Jan. 2009.

GRANGER, C.B. *et al.* Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 19, p. 2345-53, Oct. 27, 2003.

HAJER, G.R.; VAN HAEFTEN, T.W.; VISSEREN, F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. **Eur Heart J**, v. 29, n. 24, p. 2959-71, Dec. 2008.

HAMM, C.W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, v. 32, n. 23, p. 2999-3054, Dec. 2011.

HOCHHOLZER, W.; MORROW, D.A.; GIUGLIANO, R.P. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. **Am Heart J**, v. 160, n. 4, p. 583-94, Oct. 2010.

HUANG, E.J.; REICHARDT, L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. **Annu Rev Neurosci**, v. 24, p. 677-736, 2001.

JAMES, S.K. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. **Circulation**, v. 108, n. 3, p. 275-81, Jul. 22 2003.

JANUZZI JR., J.L. *et al.* Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, n. 7, p. 607-13, Aug. 14, 2007.

JERNBERG, T. *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 3, p. 437-45, Aug. 7, 2002.

KAKKAR, R.; LEE, R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. **Nat Rev Drug Discov**, v. 7, n. 10, p. 827-40, Oct. 2008.

KHAN, S.Q. *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. **Heart**, v. 94, n. 1, p. 40-3, Jan. 2008.

KILLIP, T., 3RD; KIMBALL, J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. **Am J Cardiol**, v. 20, n. 4, p. 457-64, Oct. 1967.

LAMAS, G.A. *et al.* Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators. **Circulation**, v. 92, n. 5, p. 1101-9, Sep. 1, 1995.

LINDBERG, S. *et al.* Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 4, p. 492-6, Feb. 15, 2012.

LORGIS, L. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 24, n. 4, p. 525-30, Aug. 2010.

MAIOLINO, G. *et al.* Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 9, p. 3333-40, Sep. 2008.

MANDELZWEIG, L. *et al.* The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. **Eur Heart J**, v. 27, n. 19, p. 2285-93, Oct. 2006.

MANSUR ADE, P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 2, p. 755-61, Aug. 2012.

MARCOLINO, M.S. *et al.* Implementation of the myocardial infarction system of care in city of Belo Horizonte, Brazil. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 4, p. 307-314, Apr. 2013.

MENDIS, S. *et al.* World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. **Int J Epidemiol**, v. 40, n. 1, p. 139-46, Feb. 2011.

MORROW, D.A. *et al.* Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. **J Am Coll Cardiol**, v. 41, n. 8, p. 1264-72, Apr. 16, 2003.

MORROW, D.A. *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 115, n. 13, p. e356-75, Apr. 3, 2007.

MUELLER, C. *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. **N Engl J Med**, v. 350, n. 7, p. 647-54, Feb. 12, 2004.

NAKASHI, T. *et al.* Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. **FEBS Lett**, v. 470, n. 2, p. 113-7, Mar. 24, 2000.

NEWBY, L.K. *et al.* ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 23, p. 2427-63, Dec. 11, 2012.

NICOLAU, J.C. *et al.* Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 4, p. 282-9, Apr. 2012.

O'GARA, P.T. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 127, n. 4, p. e362-425, Jan. 29, 2013.

OKADA, S. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 32, n. 8, p. 1902-9, Aug. 2012.

OMLAND, T. *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 4, p. 463-5, Feb. 15, 2002.

PIEGAS, L.S. IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Treatment of Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 6, Suppl 2, p. e179-264, 2009.

PILZ, S. *et al.* Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 11, p. 4277-86, Nov. 2006.

PISCHON, T. *et al.* Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. **JAMA**, v. 291, n. 14, p. 1730-7, Apr. 14, 2004.

REHMAN, S.U.; MUELLER, T.; JANUZZI JR., J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 18, p. 1458-65, Oct. 28, 2008.

RIBEIRO, A.L. The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 83-4, Aug. 2009.

RICHARDS, A.M. *et al.* B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, v. 107, n. 22, p. 2786-92, Jun. 10, 2003.

ROGER, V.L. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. e2-e220, Jan. 3, 2012.

SABATINE, M.S. *et al.* Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. **Circulation**, v. 117, n. 15, p. 1936-44, Apr. 15, 2008.

SANADA, S. *et al.* IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. **J Clin Invest**, v. 117, n. 6, p. 1538-49, Jun. 2007.

SCHMITZ, J. *et al.* IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. **Immunity**, v. 23, n. 5, p. 479-90, Nov. 2005.

SCHNABEL, R. *et al.* Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. **Eur Heart J**, v. 29, n. 5, p. 649-57, Mar. 2008.

SHIBATA, R. *et al.* Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. **Cardiovasc Res**, v. 74, n. 3, p. 471-9, Jun. 1, 2007.

SHIMPO, M. *et al.* Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 109, n. 18, p. 2186-90, May 11, 2004.

SINGH, V. *et al.* Cardiac biomarkers - the old and the new: a review. **Coron Artery Dis**, v. 21, n. 4, p. 244-56, Jun. 2010.

STEG, P.G. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, Sep. 11, 2012.

TAO, L. *et al.* Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. **Circulation**, v. 115, n. 11, p. 1408-16, Mar. 20, 2007.

THE GUSTO ANGIOGRAPHIC INVESTIGATORS. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 329, n. 22, p. 1615-22, Nov. 25 1993.

THYGESEN, K. *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. **Eur Heart J**, v. 33, n. 20, p. 2551-67, Oct. 2012.

TING, H.H. *et al.* Factors associated with longer time from symptom onset to hospital presentation for patients with ST-elevation myocardial infarction. **Arch Intern Med**, v. 168, n. 9, p. 959-68, May 12, 2008.

TOMINAGA, S. *et al.* Presence and expression of a novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 264, n. 1, p. 14-8, Oct. 14 1999.

VAIOPOULOS, A.G. *et al.* The role of adiponectin in human vascular physiology. **Int J Cardiol**, v. 155, n. 2, p. 188-93, Mar. 8, 2012.

VASAN, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. **Circulation**, v. 113, n. 19, p. 2335-62, May 16, 2006.

VERSTEYLEN, M.O. *et al.* Performance of angiographic, electrocardiographic and MRI methods to assess the area at risk in acute myocardial infarction. **Heart**, v. 98, n. 2, p. 109-15, Jan. 2012.

WANG, T.J. *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. **N Engl J Med**, v. 350, n. 7, p. 655-63, Feb. 12, 2004.

WEINBERG, E.O. *et al.* Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 23, p. 2961-6, Dec. 3, 2002.

WEINBERG, E.O. *et al.* Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. **Circulation**, v. 107, n. 5, p. 721-6, Feb. 11, 2003.

WEINTRAUB, W.S. *et al.* ACCF/AHA 2011 key data elements and definitions of a base cardiovascular vocabulary for electronic health records: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. **Circulation**, v. 124, n. 1, p. 103-23, Jul. 5, 2011.

WEIR, R.A. *et al.* Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n. 3, p. 243-50, Jan. 19, 2010.

WIJEYSUNDERA, H.C. *et al.* Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 4, p. 422-30, Jan. 30, 2007.

WIVIOTT, S.D.; DE LEMOS, J.A.; MORROW, D.A. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. **Clin Chim Acta**, v. 346, n. 2, p. 119-28, Aug. 16, 2004.

ZEYMER, U. *et al.* Clopidogrel in addition to aspirin reduces in-hospital major cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with acute ST segment elevation myocardial. **Thromb Haemost**, v. 99, n. 1, p. 155-60, Jan. 2008.

ANEXO E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0248.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de julho de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Níveis séricos de ST2 NP e troponina I em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Análise Comparativa dos pacientes tratados e não tratados com terapia de reperfusão"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is written over a faint, illegible stamp.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Apêndice A – Banco de dados do estudo

Banco de Dados – Síndrome coronariana aguda – UCo – Hospital das Clínicas - UFMG

Ficha de Identificação

Nº paciente:	Nome completo:	Iniciais:
Data nascimento: / /	RG (hospital):	Raça: <input type="checkbox"/> branco <input type="checkbox"/> amarelo <input type="checkbox"/> negro <input type="checkbox"/> mestiço
Sexo: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino		
Endereço		
Rua/av.:	nº:	complemento:
Bairro:	cidade:	estado:
Telef 1: ()	Telef 2: ()	

Informações adicionais

Procedência: <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> UPA <input type="checkbox"/> outro	Descrição:
Data e hora da internação: / /	: Peso (kg): Altura (m):

Entrada

Diagnóstico	Exame físico	Killip <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
<input type="checkbox"/> IAM s/ SST	<input type="checkbox"/> Terceira bulha	Frequência cardíaca: bpm
<input type="checkbox"/> IAM c/ SST	<input type="checkbox"/> Estase jugular	Pressão arterial: x
<input type="checkbox"/> Angina instável	<input type="checkbox"/> Insuficiência mitral	
<input type="checkbox"/> ICo secundária	<input type="checkbox"/> Arritmia grave/MS	
	<input type="checkbox"/> Perfusão: <input type="checkbox"/> boa <input type="checkbox"/> regular <input type="checkbox"/> ruim	
	<input type="checkbox"/> Pulso: <input type="checkbox"/> regular <input type="checkbox"/> irregular	

Características da dor

Tipo de dor	Tempo de dor	Nº de episódios de dor
<input type="checkbox"/> sem dor	<input type="checkbox"/> < ½ hora	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> angina típica	<input type="checkbox"/> de ½ a 3 horas	<input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> angina atípica	<input type="checkbox"/> de 3 a 6 horas	<input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> dor não anginosa	<input type="checkbox"/> de 6 a 12 horas	<input type="checkbox"/> >2
	<input type="checkbox"/> de 12 a 24 horas	
	<input type="checkbox"/> de 1 a 5 dias	
	<input type="checkbox"/> não definida	
	<input type="checkbox"/> sem dor	

Antecedentes

Data de CRVM prévia: / /	Fatores de risco DAC:	Outros:
ICP prévia: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> <6 meses <input type="checkbox"/> >6 meses	Hipertensão: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IA periférica
<input type="checkbox"/> não	Diabetes: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IR crônica
Uso prévio de AAS: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo diabetes: <input type="checkbox"/> tipo I <input type="checkbox"/> tipo II	<input type="checkbox"/> AVC
Cardiológicos	Dislipidemia: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> DPOC
<input type="checkbox"/> Angina estável: CCS: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	História familiar precoce: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> Doenças da aorta
<input type="checkbox"/> Angina instável	Tabagista: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
<input type="checkbox"/> IAM	Tempo?: <input type="checkbox"/> <2 anos <input type="checkbox"/> de 2 a 5 anos	
<input type="checkbox"/> ICC: CF: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> de 5 a 10 anos <input type="checkbox"/> > 10 anos	
<input type="checkbox"/> Arritmia	<input type="checkbox"/> Ex-tabagista	
<input type="checkbox"/> Cateterismo	Fumou?: <input type="checkbox"/> <5 anos <input type="checkbox"/> de 5 a 10 anos <input type="checkbox"/> >10 anos	
<input type="checkbox"/> ACT	Parou?: <input type="checkbox"/> <2 anos <input type="checkbox"/> de 2 a 5 anos <input type="checkbox"/> de 5 a 10 anos <input type="checkbox"/> >10 anos	
<input type="checkbox"/> RM		

ECG

Rítmo de base <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> BCRD	<input type="checkbox"/> BCRE
<input type="checkbox"/> T invertida profunda (>2 mm)	<input type="checkbox"/> ST supra	<input type="checkbox"/> ST infra
<input type="checkbox"/> Alterações não específicas	<input type="checkbox"/> < 1 mm	<input type="checkbox"/> 0,5 mm
<input type="checkbox"/> Alterações dinâmicas de ST-T	<input type="checkbox"/> >= 1 mm até 3 mm	<input type="checkbox"/> > 0,5 até 3 mm
<input type="checkbox"/> Zona inativa prévia	<input type="checkbox"/> > 3 mm	<input type="checkbox"/> > 3 mm
<input type="checkbox"/> Anterior <input type="checkbox"/> Lateral		
<input type="checkbox"/> Inferior <input type="checkbox"/> Dorsal		
Local da alteração do ECG:		
<input type="checkbox"/> Anterior	<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Ventrículo direito
<input type="checkbox"/> Inferior	<input type="checkbox"/> Dorsal	<input type="checkbox"/> Difuso

Sequência de Atendimento

Início da dor: Data: / /	Data/hora admissão UCo: / /
Hora: :	Hora: :
Chegada ao HC-UFGM: Data: / /	
Hora: :	
ECG: Hora: :	
Ordem para trombólise: Hora: :	
Início da trombólise: Hora: :	Trombolítico: <input type="checkbox"/> SK
<input type="checkbox"/> TPA	
<input type="checkbox"/> TNK	
<input type="checkbox"/> outros	
<input type="checkbox"/> RM primária Data: / /	
Hora: :	
<input type="checkbox"/> ATC primária Data: / / Hora: : <input type="checkbox"/> Balão <input type="checkbox"/> Stent convencional <input type="checkbox"/> Stent farmacológico	
<input type="checkbox"/> ATC resgate Data: / / Hora: : <input type="checkbox"/> Balão <input type="checkbox"/> Stent convencional <input type="checkbox"/> Stent farmacológico	
<input type="checkbox"/> ATC facilitada Data: / / Hora: : <input type="checkbox"/> Balão <input type="checkbox"/> Stent convencional <input type="checkbox"/> Stent farmacológico	
Tempos entre sintomas, chegada e terapêutica	
Chegada ao hospital-início da dor : (h)	RM Primária-ECG : (h)
ECG - chegada ao Hospital : (h)	ATC Primária-início da trombólise : (h)
Ordem para trombólise-ECG : (h)	ATC Resgate-início da trombólise : (h)
Início da trombólise-ordem para trombólise : (h)	ATC Facilitada-início da trombólise : (h)

Razões para não tentar reperfusão

<input type="checkbox"/> Reperfusão não indicada	<input type="checkbox"/> IAM pequeno	<input type="checkbox"/> AVCH prévio
<input type="checkbox"/> Idade avançada	<input type="checkbox"/> ECG não diagnóstico	<input type="checkbox"/> AVCI recente
<input type="checkbox"/> TD Prolongada	<input type="checkbox"/> SK recente	<input type="checkbox"/> Cirurgia recente
<input type="checkbox"/> TD não definida	<input type="checkbox"/> Hist. de sangramento	<input type="checkbox"/> Outras:

Terapêutica hospitalar

<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> Cardioversão/desfibrilação	<input type="checkbox"/> Inibidor AT	<input type="checkbox"/> Nitrato IV
<input type="checkbox"/> Abciximab	<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Inibidor HMGCo (estatina)	<input type="checkbox"/> Nitrato SL
<input type="checkbox"/> Amiodarona	<input type="checkbox"/> Digital	<input type="checkbox"/> Inibidor ECA	<input type="checkbox"/> Nitrato VO
<input type="checkbox"/> Anticog. Oral	<input type="checkbox"/> Diurético	<input type="checkbox"/> Insulina	<input type="checkbox"/> Noradrenalina
<input type="checkbox"/> Betabloqueador IV	<input type="checkbox"/> Dobutamina	<input type="checkbox"/> Levosimendan	<input type="checkbox"/> Swan-Ganz
<input type="checkbox"/> Betabloqueador VO	<input type="checkbox"/> Dopamina	<input type="checkbox"/> Lidocaína/xylocaína	<input type="checkbox"/> Ticlopidina
<input type="checkbox"/> BIA	<input type="checkbox"/> Heparina BPM	<input type="checkbox"/> Milrinone	<input type="checkbox"/> Tirofiban
<input type="checkbox"/> Bloq. cálcio	<input type="checkbox"/> Heparina ñ fracionada	<input type="checkbox"/> MP temporário	<input type="checkbox"/> Vent. mecânica
<input type="checkbox"/> Prasugrel	<input type="checkbox"/> Fondaparinux	<input type="checkbox"/> Ticagrelor	<input type="checkbox"/> invasiva
			<input type="checkbox"/> não invasiva
			<input type="checkbox"/> BIPAP
			<input type="checkbox"/> CPAP

<input type="checkbox"/> Angioplastia					
<input type="checkbox"/> Primária	<input type="checkbox"/> Resgate	<input type="checkbox"/> Facilitada			
<input type="checkbox"/> Eletiva	<input type="checkbox"/> Fármaco invasiva				
<input type="checkbox"/> Balão		<input type="checkbox"/> <i>Stent</i> convencional		<input type="checkbox"/> <i>Stent</i> farmacológico	
<input type="checkbox"/> Tronco	<input type="checkbox"/> DP	<input type="checkbox"/> Tronco	<input type="checkbox"/> DP	<input type="checkbox"/> Tronco	<input type="checkbox"/> DP
<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> VP	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> VP	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> VP
<input type="checkbox"/> Dg1	<input type="checkbox"/> Diagonal	<input type="checkbox"/> Dg1	<input type="checkbox"/> Diagonal	<input type="checkbox"/> Dg1	<input type="checkbox"/> Diagonal
<input type="checkbox"/> Dg2	<input type="checkbox"/> Diagonalis	<input type="checkbox"/> Dg2	<input type="checkbox"/> Diagonalis	<input type="checkbox"/> Dg2	<input type="checkbox"/> Diagonalis
<input type="checkbox"/> CX	<input type="checkbox"/> Ponte safena	<input type="checkbox"/> CX	<input type="checkbox"/> Ponte safena	<input type="checkbox"/> CX	<input type="checkbox"/> Ponte safena
<input type="checkbox"/> Mg1	<input type="checkbox"/> Ponte mamária	<input type="checkbox"/> Mg1	<input type="checkbox"/> Ponte mamária	<input type="checkbox"/> Mg1	<input type="checkbox"/> Ponte mamária
<input type="checkbox"/> Mg2	<input type="checkbox"/> Outros	<input type="checkbox"/> Mg2	<input type="checkbox"/> Outros	<input type="checkbox"/> Mg2	<input type="checkbox"/> Outros
<input type="checkbox"/> CD		<input type="checkbox"/> CD		<input type="checkbox"/> CD	

<input type="checkbox"/> RM			
Procedimentos		Vasos	
<input type="checkbox"/> Mamária direita	<input type="checkbox"/> Outro enxerto	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> Dgls
<input type="checkbox"/> Mamária esquerda	<input type="checkbox"/> Aneurismectomia	<input type="checkbox"/> Mg/CX	<input type="checkbox"/> DP
<input type="checkbox"/> Safena	<input type="checkbox"/> Marcapasso	<input type="checkbox"/> CD	<input type="checkbox"/> CX
<input type="checkbox"/> Radial	<input type="checkbox"/> Troca de válvula	<input type="checkbox"/> Dg	

Evolução clínica na UTI

<input type="checkbox"/> Estável	<input type="checkbox"/> Arritmia grave
<input type="checkbox"/> Recidiva da dor	<input type="checkbox"/> BAV 2° grau e 3° grau
<input type="checkbox"/> Dor refratária	<input type="checkbox"/> Choque cardiogênico Hora início:
<input type="checkbox"/> Reinfarto	<input type="checkbox"/> IM
<input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> Enzimas	<input type="checkbox"/> CIV
<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> Ruptura do VE
<input type="checkbox"/> EAP	<input type="checkbox"/> Crise hipertensiva/HAS não controlada
	<input type="checkbox"/> FA
Somente para trombose de <i>stent</i>	
<input type="checkbox"/> Aguda (até 24h) <input type="checkbox"/> Subaguda (24h a 30 dias)	<input type="checkbox"/> Fibrilação ventricular <input type="checkbox"/> Assistolia <input type="checkbox"/> Morte súbita
<input type="checkbox"/> Tardia (de 30 dias a 1 ano)	<input type="checkbox"/> Óbito
Tipo <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível	<input type="checkbox"/> Pericardite
Sangramento <input type="checkbox"/> Gusto I <input type="checkbox"/> Gusto II <input type="checkbox"/> Gusto III	<input type="checkbox"/> Tamponamento cardíaco
AVCh <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> TEP
Hemorragia digestiva <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	

Exames

Glicemia:		Triglicérides:	
Creatinina:		TSH:	
HDL:		T ₄ L:	
LDL:		Hb:	
Leucócitos:		Plaquetas:	
Filtração glomerular (MDRD):			

Marcadores de necrose miocárdica

Marcadores de necrose miocárdica	
<input type="checkbox"/> MB	<input type="checkbox"/> Troponina
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada
Pico (valor):	Pico (valor):
Curva <input type="checkbox"/> Atípica <input type="checkbox"/> Típica	Horário 1:
Relação CKMB X CK <input type="checkbox"/> Atípica <input type="checkbox"/> Típica	Horário 2 (12-24h):
Hora Admissão UPA:	
Hora de contato com HC:	
Hora de Chegada ao HC:	
Hora de insuflação do Balão:	

Complicações do tratamento na UTI

<input type="checkbox"/> AVCI	<input type="checkbox"/> Sepses	<input type="checkbox"/> Insuficiência renal	<input type="checkbox"/> Transfusão
<input type="checkbox"/> AVCH	<input type="checkbox"/> Sangramento grave		<input type="checkbox"/> Choque
<input type="checkbox"/> Hematoma local	<input type="checkbox"/> Dissecção de coronária		<input type="checkbox"/> Contraste
	<input type="checkbox"/> IAM periprocedimento invasivo	<input type="checkbox"/> Infecção	
		<input type="checkbox"/> Catéter	<input type="checkbox"/> Pele e SC
		<input type="checkbox"/> Respiratória	<input type="checkbox"/> SNC
		<input type="checkbox"/> Urinária	<input type="checkbox"/> Abdominal

ECO

<input type="checkbox"/> Não realizado	Data: / /20	<input type="checkbox"/> Segmento acinético	<input type="checkbox"/> Ruptura de parede
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Reg. Mitral I-II	<input type="checkbox"/> Inferior	<input type="checkbox"/> Dorsal
<input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Reg. Mitral II-III	<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Anterior
	<input type="checkbox"/> Trombo	<input type="checkbox"/> Septal	<input type="checkbox"/> VD
		<input type="checkbox"/> Apical	<input type="checkbox"/> Aneurisma de VE
			<input type="checkbox"/> Tamponamento cardíaco
		<input type="checkbox"/> Segmento hipocinético	
		<input type="checkbox"/> Inferior	<input type="checkbox"/> Dorsal
		<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Anterior
		<input type="checkbox"/> Septal	<input type="checkbox"/> VD
		<input type="checkbox"/> Apical	
		<input type="checkbox"/> Segmento discinético	
		<input type="checkbox"/> CIV	
		<input type="checkbox"/> Derrame pericárdico	
Fração ejeção	<input type="checkbox"/> <= 0,20	<input type="checkbox"/> Prolapso	<input type="checkbox"/> Outros
	<input type="checkbox"/> > 0,20 a 0,40	<input type="checkbox"/> VE hipertrófico	
	<input type="checkbox"/> > 0,40 a 0,50		
	<input type="checkbox"/> > 0,50		

Ergométrico

<input type="checkbox"/> Não realizado	Data: / /20	<input type="checkbox"/> Arritmia grave	<input type="checkbox"/> ST infra > 1 mm
<input type="checkbox"/> Isquêmico	Carga baixa <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Hipotensão	<input type="checkbox"/> ST supra > 1 mm
<input type="checkbox"/> Não isquêmico		<input type="checkbox"/> Dor	

Cintilografia do miocárdio

<input type="checkbox"/> Não realizado	Data: / /20	Isquemia	Viabilidade
		<input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa	<input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa
<input type="checkbox"/> Normal		<input type="checkbox"/> Inferior	<input type="checkbox"/> Dorsal
<input type="checkbox"/> Anormal		<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Anterior
		<input type="checkbox"/> Septal	<input type="checkbox"/> VD
Fração ejeção	<input type="checkbox"/> <= 0,20		
	<input type="checkbox"/> > 0,20 a 0,40		
	<input type="checkbox"/> > 0,40 a 0,50		
	<input type="checkbox"/> > 0,50		

Ressonância magnética

<input type="checkbox"/> Não realizado	Data: / /20	Isquemia	Viabilidade
		<input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa	<input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa
<input type="checkbox"/> Normal		<input type="checkbox"/> Inferior	<input type="checkbox"/> Dorsal
<input type="checkbox"/> Anormal		<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Anterior
		<input type="checkbox"/> Septal	<input type="checkbox"/> VD
Fração ejeção	<input type="checkbox"/> <= 0,20	<input type="checkbox"/> > 0,40 a 0,50	
	<input type="checkbox"/> > 0,20 a 0,40	<input type="checkbox"/> > 0,50	

Cate

<input type="checkbox"/> Não realizado	Data: / /20	Extensão da doença	<input type="checkbox"/> Normal	Disf. VE	<input type="checkbox"/> Ausente							
<input type="checkbox"/> Normal			<input type="checkbox"/> Placa não obstrutiva		<input type="checkbox"/> Leve							
<input type="checkbox"/> Anormal			<input type="checkbox"/> Uniarterial		<input type="checkbox"/> Moderado							
			<input type="checkbox"/> Biarterial		<input type="checkbox"/> Severo							
			<input type="checkbox"/> Triarterial									
Achados do exame:												
<input type="checkbox"/> Fluxo lento	<input type="checkbox"/> Tortuosidade	<input type="checkbox"/> Insuficiência mitral										
<input type="checkbox"/> Ponte miocárdica	<input type="checkbox"/> Prolapso	<input type="checkbox"/> Outros										
<input type="checkbox"/> Ectasia	<input type="checkbox"/> VE hipertrófico											
Lesões :	Proximal (%)				Médio (%)				Distal (%)			
<input type="checkbox"/> Tronco	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> DA	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Dg1	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Dg2	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Cx	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Mg1	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Mg2	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> CD	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> DP	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> VP	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Ponte safena	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Ponte Mamária	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão
<input type="checkbox"/> Outros	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão	<50	50-75	76-99	Oclusão

Evolução clínica hospitalar

<input type="checkbox"/> Estável	<input type="checkbox"/> Arritmia grave
<input type="checkbox"/> Recidiva de dor	<input type="checkbox"/> BAV 2º grau e 3º grau
<input type="checkbox"/> Dor refratária	<input type="checkbox"/> Choque cardiogênico
<input type="checkbox"/> Reinfarto	<input type="checkbox"/> CIV/IM/ruptura
<input type="checkbox"/> Clínica	<input type="checkbox"/> Crise hipertensiva/HAS não controlada
<input type="checkbox"/> ECG	<input type="checkbox"/> FA
<input type="checkbox"/> Enzimas	<input type="checkbox"/> Parada cardíaca
<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> Fibrilação ventricular <input type="checkbox"/> Assistolia <input type="checkbox"/> Morte súbita
<input type="checkbox"/> EAP	<input type="checkbox"/> Óbito
Somente para trombólise ou ATC:	<input type="checkbox"/> Pericardite
Sinais de reperfusão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Tamponamento cardíaco
	<input type="checkbox"/> TEP
	<input type="checkbox"/> Óbito Data: / / Hora: :

Exames

Glicemia:		Triglicérides:	
Creatinina:		TSH:	
HDL:		T ₄ L:	
LDL:		Hb:	
Leucócitos:		Plaquetas:	
Filtração glomerular (MDRD):			

Complicações do tratamento hospitalar

<input type="checkbox"/> AVCI	<input type="checkbox"/> Sepses	<input type="checkbox"/> Insuficiência renal	<input type="checkbox"/> Transfusão
<input type="checkbox"/> AVCH	<input type="checkbox"/> Sangramento grave <input type="checkbox"/> GUSTOI <input type="checkbox"/> GUSTOII <input type="checkbox"/> GUSTOIII		<input type="checkbox"/> Choque
<input type="checkbox"/> Hematoma local	<input type="checkbox"/> Dissecção de coronária		<input type="checkbox"/> Contraste
	<input type="checkbox"/> IAM periprocedimento invasivo	<input type="checkbox"/> Infecção	
		<input type="checkbox"/> Cateter	<input type="checkbox"/> Pele e SC
		<input type="checkbox"/> Respiratória	<input type="checkbox"/> SNC
		<input type="checkbox"/> Urinária	<input type="checkbox"/> Abdominal

Data e diagnóstico de alta da UCo

Data da alta: / /20	<input type="checkbox"/> AI	<input type="checkbox"/> Tratamento final
<input type="checkbox"/> IAM	<input type="checkbox"/> Dor não isquêmica	<input type="checkbox"/> Clínico
<input type="checkbox"/> Com SST <input type="checkbox"/> Sem SST	<input type="checkbox"/> TEP	<input type="checkbox"/> Percutâneo
Classificação do IAM:	<input type="checkbox"/> Dissecção de aorta	<input type="checkbox"/> Cirúrgico
<input type="checkbox"/> Tipo 1 – espontâneo	<input type="checkbox"/> Tipo 4A – Pós-PCI	<input type="checkbox"/> Doença do sistema digestivo
<input type="checkbox"/> Tipo 2 – Consumo/suprimento	<input type="checkbox"/> Tipo 4B – Pós- trombose de <i>stent</i>	
<input type="checkbox"/> Tipo 3 – Morte súbita com evidência IAM	<input type="checkbox"/> Tipo 5 – Pós-RM	

Data e medicações da alta hospitalar

Data da alta hospitalar: / /20	
Critérios da AHA:	
<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> IECA/BRA
<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> Encaminhamento para reabilitação
<input type="checkbox"/> Beta-bloqueador	
<input type="checkbox"/> Estatina	

Evolução clínica tardia

Evolução	<input type="checkbox"/> UTI	Data: / /20	
	<input type="checkbox"/> Hospitalar		<input type="checkbox"/> Arritmia grave
	<input type="checkbox"/> Tardia ambulatorial		<input type="checkbox"/> BAV 2º grau e 3º grau
<input type="checkbox"/> Estável			<input type="checkbox"/> Choque cardiogênico
<input type="checkbox"/> Recidiva da dor	<input type="checkbox"/> CCS I		<input type="checkbox"/> CIV/IM/Ruptura
	<input type="checkbox"/> CCS II		<input type="checkbox"/> Crise hipertensiva/HAS não controlada
	<input type="checkbox"/> CCS III		<input type="checkbox"/> FA
	<input type="checkbox"/> CCS IV		<input type="checkbox"/> Morte súbita
<input type="checkbox"/> Reinfarto	<input type="checkbox"/> até 30 dias		<input type="checkbox"/> Óbito
	<input type="checkbox"/> 30 dias a 3 meses		<input type="checkbox"/> Pericardite
	<input type="checkbox"/> 3 a 6 meses		<input type="checkbox"/> Tamponamento cardíaco
<input type="checkbox"/> ICC – Classificação de NYHA	<input type="checkbox"/> NYHA I		<input type="checkbox"/> TEP
	<input type="checkbox"/> NYHA II		<input type="checkbox"/> Revascularização:
	<input type="checkbox"/> NYHA III		<input type="checkbox"/> Tratamento escalonado: vaso <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> CX <input type="checkbox"/> CD <input type="checkbox"/> TCE
	<input type="checkbox"/> NYHA IV		<input type="checkbox"/> Reestenose de <i>stent</i> : vaso <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> CX <input type="checkbox"/> CD <input type="checkbox"/> TCE
<input type="checkbox"/> EAP			<input type="checkbox"/> Progressão de doença: vaso <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> CX <input type="checkbox"/> CD <input type="checkbox"/> TCE
Trombose de <i>stent</i> somente para ATC: Data: / /20			
Tipo:	<input type="checkbox"/> Definitiva		
	<input type="checkbox"/> Provável		
	<input type="checkbox"/> Possível		

Sinais de reperfusão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Uso correto de: <input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> tienopirídínicos			
Fração de ejeção em Eco Pós: %			

Exames tardios

Glicemia:		Triglicérides:	
Creatinina:		TSH:	
HDL:		T ₄ L:	
LDL:		HB:	
Filtração glomerular (MDRD):			

Complicações do tratamento tardio

<input type="checkbox"/> AVCI	<input type="checkbox"/> Sepses	<input type="checkbox"/> Insuficiência renal	<input type="checkbox"/> Transfusão
<input type="checkbox"/> AVCH	<input type="checkbox"/> Sangramento grave		<input type="checkbox"/> Choque
<input type="checkbox"/> Hematoma local	<input type="checkbox"/> Dissecção de coronária		<input type="checkbox"/> Contraste
	<input type="checkbox"/> IAM periprocedimento invasivo	<input type="checkbox"/> Infecção	
		<input type="checkbox"/> Cateter	<input type="checkbox"/> Pele e SC
		<input type="checkbox"/> Respiratória	<input type="checkbox"/> SNC
		<input type="checkbox"/> Urinária	<input type="checkbox"/> Abdominal

Diagnóstico de alta e de reinternações

<input type="checkbox"/> IAM	<input type="checkbox"/> AI	<input type="checkbox"/> Tratamento final
<input type="checkbox"/> Com SST <input type="checkbox"/> Sem SST	<input type="checkbox"/> Dor não isquêmica	<input type="checkbox"/> Clínico
		<input type="checkbox"/> Percutâneo
Classificação do IAM:		<input type="checkbox"/> Cirúrgico
<input type="checkbox"/> Tipo 1 – Espontâneo	<input type="checkbox"/> Tipo 1 – Espontâneo	
<input type="checkbox"/> Tipo 2 – Consumo/suprimento	<input type="checkbox"/> Tipo 2 – Consumo/ suprimento	
<input type="checkbox"/> Tipo 3 – Morte súbita c/ evidência IAM	<input type="checkbox"/> Tipo 3 – Morte súbita c/evidência IAM	
Data da alta do ambulatório: / /20		

Escore de risco GRACE

Classe de Killip	Pontos
Classe I	2
Classe II	5
Classe III	8
Classe IV	11

Frequência cardíaca (batimentos por minuto)	Pontos
< 70	0
70 - 89	7
90 - 109	13
110 - 149	23
150 - 199	36
> 200	46

Idade (anos)	Pontos
< 40	0
40 - 49	18
50 - 59	36
60 - 69	55
70 - 79	73
≥ 80	91

Creatinina (mg/dL)	Pontos
0 - 0,39	2
0,4 - 0,79	5
0,8 - 1,19	8
1,2 - 1,59	11
1,6 - 1,99	14
2 - 3,99	23
> 4	31

Pressão sistólica (mmHg)	Pontos
< 80	63
80 - 99	58
100 - 119	47
120 - 139	37
140 - 159	26
160 - 199	11
> 200	0

Outros fatores de risco	Pontos
Parada cardíaca na entrada	14
Elevação dos marcadores cardíacos	23
Desvio do segmento ST	31

A soma dos pontos de cada variável = Escore de risco GRACE

Classificação de Killip

Características clínicas	Subgrupo
Ausência de sinais de insuficiência cardíaca	I
B ₃ e crepitações nas bases pulmonares	II
Edema agudo de pulmão	III
Choque cardiogênico	IV

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa cujo o título é: **“Biomarcadores no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST”**.

A pesquisa será realizada no Hospital das Clínicas da UFMG – Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular. Unidade Coronária. Avenida Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, MG, CEP: 30130-100.

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que o senhor(a) leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo.

O objetivo principal da pesquisa será avaliar o benefício da dosagem, em seu sangue, de substâncias produzidas pelo seu organismo e principalmente no coração. Esses exames irão contribuir para o entendimento do seu problema e não irão afetar o seu tratamento. Faz parte da tese de doutorado do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.

O(a) senhor(a) está internado na unidade coronária e o seu problema (infarto do miocárdio) é consequência de uma provável obstrução aguda de uma de suas artérias que transporta sangue para uma parte do músculo do coração. Você está sendo submetido(a) a exames e tratamento de acordo com a rotina do hospital. Para fazer o seu diagnóstico e acompanhamento, serão utilizados vários exames de laboratório a partir da coleta de pequena quantidade do seu sangue. Você também será submetido(a) a vários eletrocardiogramas e ao ecocardiograma (ultrassom do coração). Outros exames poderão ser solicitados de acordo com a gravidade do seu problema. O coração, mais especificamente uma parte chamada ventrículo, é capaz de liberar várias substâncias na corrente sanguínea quando ocorre o infarto. Atualmente, há condições de fazer a dosagem dessas substâncias no laboratório apenas com pequena quantidade de sangue. Todos os exames serão realizados no Hospital das Clínicas. Sua participação no estudo requer que se faça uma coleta de uma pequena quantidade (5 mililitros) de sangue em uma veia do seu braço. Essa coleta será realizada por um técnico de laboratório devidamente treinado. O material utilizado é totalmente descartável. A introdução da agulha para a coleta da amostra de sangue poderá causar discreta dor no local, podendo ou não formar um pequeno hematoma. O ultrassom do coração (ecocardiograma) será realizado por médicos que irão explicar todas as etapas do exame e não acarreta qualquer desconforto.

Sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico dos problemas envolvendo o infarto do miocárdio, melhorar o seu diagnóstico e tratamento, os quais em futuros estudos poderão beneficiar outras pessoas.

Os dados confidenciais que identificam você pelo seu nome serão mantidos em sigilo até onde é permitido pela lei. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza a fornecer seus registros para o pesquisador responsável.

Sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa a participar ou o seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade do seu tratamento.

Se necessário, o(a) Sr.(a) poderá fazer contato com o pesquisador responsável, Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, pelo telefone 34099437, no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas. Caso tenha dúvidas sobre os seus direitos como paciente da pesquisa, você deverá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – av. Antônio Carlos, 6.627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005 – CEP 31270-901 - telefax (031) 3409-4592 – *email*: coep@prpq.ufmg.br

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente:

Assinatura dos pesquisadores:

Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Dr. Luiz Ricardo de Ataíde Castro




**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



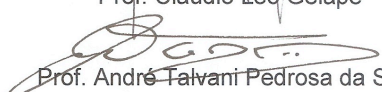
DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Maria do Carmo Pereira Nunes, Cláudio Léo Gelape, André Talvani Pedrosa da Silva e Márcia Maria Oliveira Lima, aprovou a defesa da tese intitulada: **“BIOMARCADORES NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST”**, apresentada pela doutorando **LUIZ RICARDO DE ATAIDE CASTRO**, para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 25 de julho de 2013.


Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Orientador


Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes


Prof. Cláudio Léo Gelape


Prof. André Talvani Pedrosa da Silva


Profa. Márcia Maria Oliveira Lima



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30 130-100
Fone (031) 3409 9641 FAX (31) 3409 9640
E-mail: cpg@medicina.ufmg.br



ATA DE REAVALIAÇÃO DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **LUIZ RICARDO DE ATAIDE CASTRO** nº de registro 2008685467. No dia **vinte e sete de maio de 2013**, o doutorando submeteu à Comissão Examinadora o volume da tese intitulada: **"BIOMARCADORES NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde do Adulto, modificada segundo recomendações feitas quando da realização da defesa, em 26 de fevereiro de 2013. Após leitura, a Comissão Examinadora, considerou que o aluno, Luiz Ricardo de Ataíde Castro, atendeu às recomendações e exigências. Atribuí-se, portanto, a indicação de aprovado ao candidato. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de julho de 2013.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro _____
 Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes _____
 Prof. Cláudio Léo Gelape _____
 Prof. André Talvani Pedrosa da Silva _____
 Profa. Márcia Maria Oliveira Lima _____
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG