

Luiz Ricardo de Ataíde Castro

**CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE NT-proBNP COM
CK-MB, TROPONINA I, ESCORE DE RISCO TIMI E
FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO
ESQUERDO NA SÍNDROME CORONARIANA
AGUDA SEM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST**

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
2006

Luiz Ricardo de Ataíde Castro

**CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE NT-proBNP COM
CK-MB, TROPONINA I, ESCORE DE RISCO TIMI E
FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO
ESQUERDO NA SÍNDROME CORONARIANA
AGUDA SEM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG como requisito parcial para a obtenção do grau Mestre.

Área de concentração: Clínica médica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

A minha querida esposa, Elizabeth,
e a meus filhos, João Luiz e Henrique.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, meu orientador, pela paciência e motivação para desenvolver esta dissertação.

Aos professores das disciplinas e funcionários da pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, pela contribuição para atingir meus objetivos.

Ao diretor do Laboratel, José Ronaldo Cardoso, que disponibilizou toda a estrutura do Laboratório para a dosagem do NT-proBNP.

À cardiologista Maria Clara Noman Alencar que, na época do desenvolvimento deste trabalho, fazia sua especialização e ajudou na coleta, organização e acompanhamento dos pacientes.

Às Dras. Márcia de Melo Barbosa e Maria do Carmo Pereira, pela disponibilidade na pronta realização e análise dos exames de ecocardiograma.

À professora Magda Barbosa Roquette P. Taranto, além da ótima revisão da dissertação, pelo incentivo e inestimáveis conselhos.

Aos residentes e preceptores da cardiologia e aos colegas do CTI do Hospital Socor, que souberam compreender minhas eventuais ausências às reuniões e atividades do dia-a-dia, pelo valioso apoio à concretização desta dissertação.

Ao Hospital Socor e aos pacientes internados naquela Instituição e que aceitaram o convite para participarem da pesquisa, o que foi de fundamental valor.

Somente por meio do tempo o tempo é vencido.

T. S. Eliot

RESUMO

A síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST é caracterizada por pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST, e, quando associada à elevação dos níveis do peptídeo natriurético cerebral, pode levar a taxas de mortalidade aumentadas em seguimento prolongado e ao maior risco de insuficiência cardíaca. O peptídeo natriurético cerebral humano é produzido no coração, principalmente nos ventrículos, estimulado pela distensão do miócito. Tal processamento libera uma molécula biologicamente ativa de 32 aminoácidos (peptídeo natriurético cerebral) e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral de 76 aminoácidos. Os objetivos da presente pesquisa foram avaliar o significado da dosagem plasmática do precursor do peptídeo natriurético cerebral em pacientes durante o período de internação hospitalar com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST, angina instável e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST, e correlacionar com os marcadores de necrose miocárdica (creatinofosfoquinase fração músculo-cerebral e troponina I), com o escore de risco TIMI e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O estudo foi observacional, transversal e descritivo, cuja amostra constituiu-se de 87 pacientes consecutivos com diagnóstico definitivo de síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico prévio ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, níveis de creatinina > 2,5 mg/dl, infarto agudo do miocárdio recente e hipertensão arterial sistêmica grave. Amostras para dosagem do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral foram colhidas em um intervalo de 72 horas a partir do início dos sintomas. O exame de ecocardiograma foi realizado para análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 37 (42,5%) com angina instável e 50 (57,5%) com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 40% foi encontrada em 86,2% do total de pacientes. Observou-se aumento dos níveis séricos do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral mais significativo nos pacientes com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST do que naqueles com angina instável ($p < 0,001$). A elevação dos níveis de fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral foi associada ao aumento da troponina I ($rs = 0,425$, $p < 0,001$), ao pico da creatinofosfoquinase fração músculo-cerebral ($rs = 0,458$, $p < 0,001$) e à depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($rs = - 0,345$, $p = 0,002$), mas não se correlacionou com o escore de risco TIMI ($rs = 0,082$, $p = 0,44$). Através de análise multivariada, demonstrou-se que tanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p = 0,017$) quanto os níveis de troponina I ($p = 0,002$) se correlacionaram de forma independente com os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral.

Palavras-chave: peptídeos natriuréticos. Infarto agudo do miocárdio. Síndrome coronariana aguda. Angina instável.

ABSTRACT

Acute coronary syndrome without ST-segment elevation is defined by patients with unstable angina or non-ST elevation myocardial infarction and, when it is associated with the elevation of brain natriuretic peptide, it may lead to increased mortality rates. The human N-terminal pro-brain natriuretic peptide is produced in the heart, mainly in the ventricles, stimulated by myocyte stretch. Such process releases a biologically active 32 amino-acid molecule (brain natriuretic peptide) and the N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide comprising 76 amino acids. The present investigation is aimed to evaluate the meaning of the plasmatic dosage of the precursor of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalized patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation, unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction and correlate with the markers of myocardium necrosis (creatine phosphokinase muscle-brain fraction and troponin I), with the TIMI risk score and with the left ventricular ejection fraction. The study was observational, transversal and descriptive, including 87 consecutive patients with definite diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Exclusion criteria were: previous diagnosis or signs and symptoms of congestive heart failure; creatinine levels > 2.5 mg/dl; recent acute myocardial infarction and severe systemic arterial hypertension. The samples for the dosage of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide were collected 72 hours after the beginning of the symptoms. The echocardiogram test was carried out in order to assess the left ventricular ejection fraction. The patients were divided into two groups: 37 (42.5%) with unstable angina; and 50 (57.5%) with non-ST elevation myocardial infarction. Left ventricular ejection fraction over 40% was found in 86.2% out of the total number of patients. Increased serum levels of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide showed to be more significant than those in patients with non-ST elevation myocardial infarction with unstable angina ($p < 0.001$). Increased levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide were associated with the increase in troponin I ($r_s = 0.425$, $p < 0.001$), with the peak of creatine phosphokinase muscle-brain fraction ($r_s = 0.458$, $p < 0.001$) and with the depression of the left ventricular ejection fraction ($r_s = -0.345$, $p = 0.002$), but was not correlated with the TIMI risk score ($r_s = 0.082$, $p = 0.44$). Through multivariate analysis, the left ventricular ejection fraction ($p = 0.017$), as well as the levels of troponin I ($p = 0.002$) showed to be independently correlated with the levels of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Keywords: natriuretic peptides . Acute myocardial infarction. Acute coronary syndrome. Unstable angina.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-PGDH	6-fosfogliconato desidrogenase
6-PGL	6-fosfo-D-gliconolactonase
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADP	Adenosina difosfato
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina instável
ANP	Peptídeo natriurético atrial
ATP	Adenosina trifosfato
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK-MB	Creatinofosfoquinase fração músculo-cerebral
CNP	Peptídeo natriurético do tipo C
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DNP	Peptídeo natriurético do tipo D
ECG	Ecocardiograma
EDTA	Àcido etilenodiaminatetracético
ESSENCE	<i>Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in unstable angina and Non-Q-wave myocardial infarction</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FRISC-II	<i>Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease</i>
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
GUSTO-IV	<i>Global utilization of strategies to open occluded arteries</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMEST	Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST
IAM-não q	Infarto agudo do miocárdio sem onda q
IAM-q	Infarto agudo do miocárdio com onda q
IAMSEST	Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICP	Intervenção coronária percutânea
IIQ	Intervalo interquartil
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LN	Logaritmo natural
NADPH	Forma reduzida de fosfato dinucleotídeo adenina-nicotinamida
OPUS	<i>Orbofiban in patients with unstable coronary syndromes</i>
PDH	Fosfato desidrogenase
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCASEST	Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST
SPSS	<i>Statistical package for social sciences</i>
TACTICS	<i>Treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Nomenclatura da síndrome coronariana aguda.....	20
Figura 2 – Peptídeos natriuréticos cardíacos ANP (28 aminoácidos) e BNP (32 aminoácidos).....	28
Figura 3 – Estrutura do peptídeo natriurético cerebral e seu local de ativação.....	29
Figura 4 – Esquema de reação de inibição da subunidade CKM para a liberação da NADP.....	45
Gráfico 1 – Escores de risco TIMI.....	26
Gráfico 2 – Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e o pico máximo da CK-MB.....	65
Gráfico 3 – Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e a troponina.....	66
Gráfico 4 – Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e o escore de risco TIMI ($r_s=0,082$, $p=0,44$).....	67
Gráfico 5 – Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e a fração de ejeção % ($r_s= - 0,345$, $p=0,002$).....	68

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Três apresentações da angina instável.....	22
Quadro 2 – Gradação da angina <i>pectoris</i> segundo a classificação da <i>Canadian Cardiovascular Society</i>	22
Quadro 3 – Escore de risco TIMI para angina instável, infarto agudo do miocárdio, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST.....	50
Quadro 4 – Tempo entre o início dos sintomas isquêmicos e a coleta da amostra em diferentes estudos clínicos na síndrome coronariana aguda.....	71
Tabela 1 – Valores teóricos em doadores de sangue (percentil 97,5).....	49
Tabela 2 – Características dos pacientes.....	62
Tabela 3 – Dados ecocardiográficos na admissão.....	63
Tabela 4 – Exames durante a internação hospitalar.....	63
Tabela 5 – Tratamento farmacológico na fase hospitalar.....	64
Tabela 6 – Procedimentos realizados durante a internação no CTI e no período da alta do CTI até a alta hospitalar.....	64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Síndrome coronariana aguda.....	17
2.2 Escore de risco TIMI.....	25
2.3 Os peptídeos natriuréticos.....	27
2.3.1 Medida dos peptídeos natriuréticos na medicina cardiovascular.....	30
2.3.2 Peptídeo natriurético nas síndromes coronarianas agudas.....	32
2.3.2.1 Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST).....	32
2.3.2.2 Angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST).....	33
2.3.3 Liberação do peptídeo natriurético na isquemia miocárdica aguda....	36
3 OBJETIVOS.....	39
4 METODOLOGIA.....	40
4.1 Tipo do estudo.....	40
4.2 Amostra.....	40
4.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão.....	41
4.3 Métodos.....	42
4.3.1 Dosagem da CK-MB.....	44
4.3.2 Dosagem da troponina I.....	46
4.3.3 Dosagem do NT-proBNP.....	47
4.3.4 Estratificação de risco.....	49
4.3.5 Ecocardiograma bidimensional com doppler em cores.....	50

4.4 Análise estatística.....	54
4.5 Parecer ético.....	55
5 RESULTADOS.....	56
5.1 Características dos pacientes.....	56
5.2 Dados durante internação hospitalar.....	57
5.2.1 Tratamento dos pacientes e procedimentos.....	58
5.3 Eventos.....	59
5.4 NT-proBNP, escore de risco TIMI, CK-MB, troponina I e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	60
5.5 Correlação do NT-proBNP com escore de risco TIMI, CK-MB, troponina I e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	60
6 DISCUSSÃO.....	69
7 CONCLUSÕES.....	76
REFERÊNCIAS.....	77
ANEXOS E APÊNDICE.....	83

1 INTRODUÇÃO

Meu trabalho como cardiologista permite o contato freqüente com pacientes internados no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) com a síndrome coronariana aguda. A conduta durante a fase de internação muitas vezes gera dúvidas, principalmente no acompanhamento das mudanças de abordagem decorrentes da introdução de novos paradigmas através dos ensaios clínicos publicados. A cada paciente internado, o diagnóstico e a decisão sobre o tratamento tornam-se um desafio.

Apesar das informações obtidas pela história clínica (fundamentais na caracterização do sintoma) na análise do eletrocardiograma que pode ou não apresentar alterações, a avaliação do risco do paciente de evoluir para morte, isquemia miocárdica e novo infarto do miocárdio pode se tornar difícil. A introdução dos marcadores de necrose miocárdica, como a creatinofosfoquinase fração músculo-cerebral (CK-MB) e mais recentemente as troponinas T ou I, facilitou o diagnóstico, a estratificação em escores de risco e, conseqüentemente, a decisão sobre a estratégia de tratamento.

A liberação do peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou do fragmento N-terminal (NT-proBNP) pelo miocárdio ventricular após um estiramento de suas fibras já havia sido definido em pacientes com disfunção ventricular de diversas etiologias, inclusive no infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST que cursava com insuficiência cardíaca. Recentemente, a elevação dos níveis plasmáticos de BNP e NT-proBNP foi associada à síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASEST). Porém, esse

fenômeno foi descrito em estudos que analisaram pacientes em diferentes ensaios clínicos, sem a avaliação sistemática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Não há, na literatura, estudos clínicos em pacientes com SCASEST nos quais a insuficiência cardíaca tenha sido excluída e que demonstrem a existência de correlação entre isquemia ou necrose miocárdica e níveis elevados de BNP ou NT-proBNP. Essa lacuna na literatura despertou o interesse em estudar os determinantes da elevação do NT-proBNP em pacientes com diagnóstico definido de SCASEST submetidos ao exame de ecocardiograma para avaliar a FEVE. Foi realizada, ainda, a correlação do NT-proBNP com os marcadores de dano miocárdico, CK-MB e troponina I, assim como com o escore de risco TIMI.

Esse interesse cresceu após o incentivo e o exemplo do Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, meu orientador.

Esta dissertação analisou principalmente aspectos fisiopatológicos da liberação do NT-proBNP na isquemia e necrose miocárdica no contexto clínico da SCASEST.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síndrome coronariana aguda

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (DATASUS), foram registrados, no ano de 2002, 267.496 mortes por doenças do aparelho circulatório. Em 2004, a taxa de mortalidade hospitalar secundária a doenças do aparelho circulatório foi de 7,5%. Também no ano de 2004 houve 45.023 internações hospitalares devido a IAM, com taxa de mortalidade de 16% (7389 mortes), e 81.866 internações por insuficiência coronariana aguda, com taxa de mortalidade de 2% (1676 mortes) - (BRASIL, 2005).

As doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 38% de todas as mortes ou por uma em cada 2,6 nos Estados Unidos em 2002. De 70 milhões de americanos com um ou mais tipos de DCV, 13 milhões (6,9%) são portadores de doença cardíaca coronariana. A taxa média anual de um primeiro evento cardiovascular maior aumenta de sete por 1000 homens na faixa etária entre 35 e 44 anos para 68 por 1000 entre 85 e 94 anos. A previsão para 2005 era de que 700.000 americanos teriam um novo evento coronariano e aproximadamente 500.000 teriam recorrência (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005).

Atualmente, estima-se que a cada ano 1.673.000 pacientes são hospitalizados com síndrome coronariana aguda (SCA) nos Estados Unidos. Desse total, 973.000 têm infarto agudo do miocárdio (IAM), 728.000 têm angina instável (AI) e 28.000 recebem ambos os diagnósticos. Estudos mostram que 30-

45% dos pacientes com SCA têm infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST) - (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005).

O registro GRACE (*Global registry of acute coronary events*) foi um estudo multinacional realizado em 95 hospitais da Europa, América do Norte, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia. Foram incluídos 11.543 pacientes hospitalizados com SCA. Desse total, 38% tiveram diagnósticos finais de AI, 30% de IAMEST, 25% de infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST) e 7% outros diagnósticos (FOX *et al.*, 2002).

Em outro estudo realizado em 25 países da Europa e do Mediterrâneo, de 10.484 pacientes com diagnóstico de alta com SCA, 42,3% apresentaram eletrocardiograma (ECG) com elevação do segmento ST, 51,2% não tiveram essa elevação e em 6,5% não estiveram presentes essas alterações ao ECG (HASDAI *et al.*, 2002). Esses registros comprovam que AI/IAMSEST são as causas mais comuns de admissões em unidades coronarianas, alcançando 60-70% de todas as admissões devido à SCA (JERNBERG *et al.*, 2004).

Segundo Smith (2003), as possíveis causas do aumento da incidência de IAMSEST são:

- a) envelhecimento da população;
- b) uso da troponina para detectar dano do miocárdio;
- c) aumento do uso de terapias para prevenção secundária (ou seja, aspirina, estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina);
- d) aumento da prevalência do diabetes;
- e) reconhecimento antecipado dos sintomas e a entrada em serviços de emergência;

f) mudança no espectro da doença.

O termo SCA tem sido proposto como um termo útil para se referir a qualquer constelação de sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica aguda (BRAUNWALD *et al.*, 2002) - (FIG. 1). Os pacientes que se apresentam com IAMEST têm como causa mais comum a oclusão aguda e total de uma artéria coronária devido a um trombo; e a reperfusão urgente é o objetivo principal do tratamento (CANNON; BRAUNWALD, 2005). A SCASEST é constituída pelos pacientes com AI ou IAMSEST. A AI é definida como angina *pectoris* (ou tipo equivalente de desconforto isquêmico) com pelo menos uma de três características: a) ocorrer em repouso (ou com exercício mínimo), geralmente com duração de mais de 20 minutos (se não interrompida por nitroglicerina); b) ser grave e descrita como dor abrupta e de início recente (ou seja, dentro de um mês); c) ocorrer com padrão em crescendo (ou seja, mais intensa, prolongada ou mais freqüente do que previamente) - (BRAUNWALD, 1989). Alguns pacientes com esse padrão de desconforto isquêmico, especialmente aqueles com dor prolongada em repouso, desenvolvem evidência de necrose miocárdica baseada na elevação de marcadores séricos cardíacos como a creatinofosfoquinase fração músculo-cerebral (CK-MB) ou troponina T ou I, ou ambos, e então tem-se o diagnóstico de IAMSEST (CANNON; BRAUNWALD, 2005).

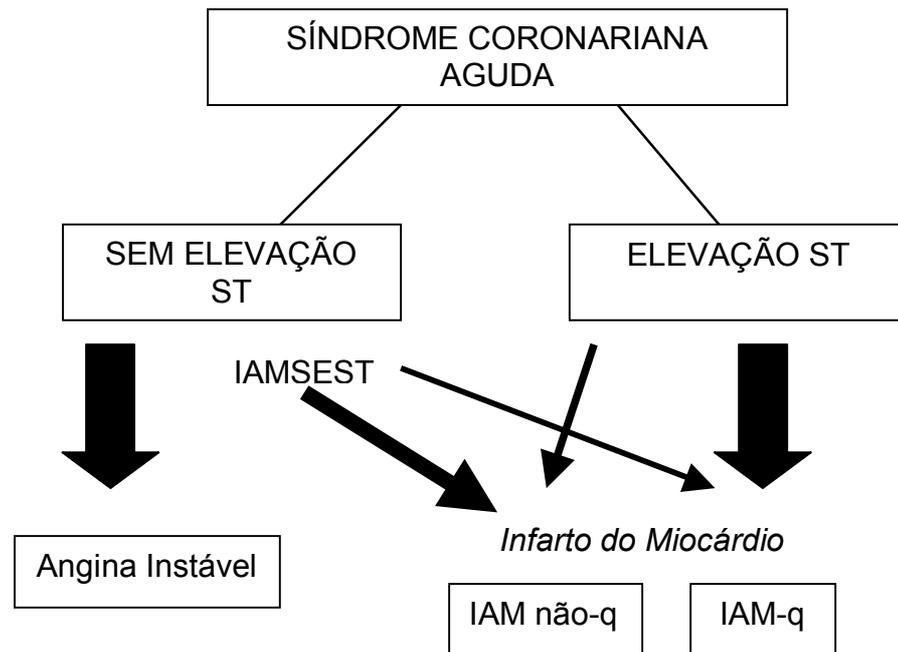


FIGURA 1 - Nomenclatura da síndrome coronariana aguda.

Fonte: Braunwald *et al.* (2002, p.6).

Pacientes com desconforto isquêmico podem apresentar-se com ou sem elevação do segmento ST ao ECG. A maioria com elevação do segmento ST posteriormente desenvolve IAM com onda q (IAM-q), enquanto a minoria desenvolve IAM sem onda q (IAM não-q). Pacientes que não apresentam elevação do segmento ST podem estar desenvolvendo AI ou IAMSEST. A distinção entre esses dois diagnósticos é feita principalmente baseada na presença ou ausência de um marcador cardíaco detectado no sangue. A maioria dos pacientes com IAMSEST não evolui com onda q no ECG de 12 derivações, sendo posteriormente designados como IAM não-q; somente a minoria dos com IAMSEST desenvolve IAM com onda q. O espectro de condições clínicas variando de AI para IAM sem onda q e IAM com onda q é referido como síndrome coronariana aguda (BRAUNWALD *et al.*, 2002, p. 6).

Há cinco processos fisiopatológicos que podem contribuir para o desenvolvimento da AI/IAMSEST. Vários deles podem coexistir em um mesmo paciente como causa de episódio de AI e IAMSEST (BRAUNWALD, 1998):

- a) erosão ou ruptura da placa com formação de trombo não oclusivo (a causa mais comum de AI e IAMSEST);
- b) obstrução dinâmica (ou seja, espasmo coronariano de uma artéria epicárdica, como na angina de Prinzmetal ou constrição de pequenas artérias musculares);
- c) obstrução mecânica progressiva;
- d) inflamação, infecção ou ambas;
- e) angina instável secundária, relacionada ao aumento da demanda ou diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio (por exemplo, anemia).

A inflamação pode desempenhar papel de maior causa de instabilidade da placa aterosclerótica. A ativação de macrófagos, células T e mastócitos em locais de ruptura da placa produz vários tipos de moléculas, como citocinas inflamatórias, proteases, fatores de coagulação, radicais e moléculas vasoativas, que podem desestabilizar lesões. Elas inibem a formação da capa fibrosa estável, destroem o colágeno da capa e iniciam a formação do trombo. Todas essas reações possivelmente induzem a ativação e ruptura da placa, trombose e isquemia (HANSSON, 2005).

Há três principais apresentações clínicas da AI (QUADRO 1). Os critérios para esse diagnóstico são baseados na duração e intensidade da angina classificada de acordo com a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) - (QUADRO 2) - (BRAUNWALD *et al.*, 2002).

QUADRO 1

Três principais apresentações da angina instável

Angina de repouso*	Ocorrendo em repouso e prolongada, geralmente > 20 minutos
Angina de início recente	De início recente em pelo menos CCS classe III de intensidade
Angina em crescendo	Diagnosticada previamente, ocorrendo mais freqüentemente, com duração prolongada ou limiar menor (ou seja, um incremento de um ou mais CCS para pelo menos CCS classe III de gravidade)

*Pacientes com IAMSEST geralmente apresentam angina de repouso.

FONTE: Braunwald *et al.* (2002, p. 7).

QUADRO 2

Gradação da angina *pectoris* segundo a classificação da
Canadian Cardiovascular Society

Classe	Descrição do estágio
I	“Atividade física habitual não causa angina”, como caminhar ou subir degraus de escada. Angina ocorre com exercício extremo, rápido ou prolongado no trabalho ou recreação.
II	“Discreta limitação da atividade habitual”. A angina ocorre ao caminhar ou subir degraus de escadas rapidamente; caminhar em inclinações; caminhar ou subir degraus de escadas após as refeições; no frio; no vento; ou sob estresse emocional; ou somente poucas horas após acordar. Angina ocorre quando se caminha mais de dois quarteirões planos e sobe-se mais de um lance de escada em uma velocidade normal e sob condições normais.
III	“Limitação marcante da atividade física habitual”. Angina ocorre quando se caminha um ou dois quarteirões planos e sobe-se mais de um lance de escada em velocidade e condições normais.
IV	“Incapacidade para realizar qualquer atividade sem desconforto – sintomas anginosos podem se apresentar em repouso”.

Fonte: Campeau (1976, p. 522).

Pacientes com AI/IAMSEST abrangem um grupo heterogêneo que varia amplamente quanto à gravidade da doença arterial coronariana (DAC), prognóstico e resposta ao tratamento (CANNON *et al.*, 2001). No registro *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) III, as taxas de morte ou re-infarto em 30 dias foram de 2,5 e 2,9%, respectivamente. Em ensaios clínicos nos quais houve tendência a incluir pacientes com mais risco e que manifestaram a presença de isquemia à admissão, as taxas foram algo maiores e variaram de 3,5 a 4,5% para morte e de 5 a 12% para re-infarto em 30 dias (SABATINE; MORROW; ANTMAN, 2003). Pacientes com mais risco de eventos subseqüentes geralmente tiveram o benefício mais amplo de um tratamento farmacológico intensificado e intervenção mecânica precoce (CANNON *et al.*, 2001).

A estratificação de risco precoce é geralmente realizada pelo uso de fatores clínicos antecedentes, apresentação clínica, eletrocardiográfica e marcadores bioquímicos de dano do miocárdio (BERTRAND *et al.*, 2002).

Segundo Braunwald *et al.* (2002), os principais objetivos do exame físico são identificar causas precipitantes em potencial para isquemia miocárdica como hipertensão descontrolada, tireotoxicose e co-morbidades como doença pulmonar e avaliar o impacto hemodinâmico do evento isquêmico.

O eletrocardiograma é crucial não somente para o diagnóstico, mas também para a avaliação prognóstica. Pacientes com infradesnivelamento do segmento ST têm alto risco de eventos cardíacos subseqüentes comparados com aqueles com inversão isolada da onda T, que têm mais risco do que aqueles com ECG normal na admissão (BERTRAND *et al.*, 2002).

Infarto do miocárdio é diagnosticado quando níveis sanguíneos de marcadores biológicos sensíveis e específicos como a troponina cardíaca e a CK-

MB estão elevados no contexto clínico de isquemia aguda. Esses marcadores biológicos revelam o dano miocárdico, mas não indicam seu mecanismo. Então, um valor elevado na ausência de evidência clínica de isquemia deve induzir à busca de outras causas de dano miocárdico, como miocardite. A troponina cardíaca (I ou T) tem especificidade para o tecido miocárdico e elevada sensibilidade para detectar dano miocárdico e se altera mesmo quando as zonas de necrose miocárdica são microscópicas (ALPERT *et al.*, 2000). Pacientes com evidência bioquímica documentada de necrose do miócito têm taxas de mortalidade mais elevadas do que aqueles sem elevação. Portanto, há uma relação quantitativa entre a magnitude da elevação da CK-MB e o risco de morte (SABATINE; MORROW; ANTMAN, 2003).

De acordo com Bertrand *et al.* (2002), pacientes instáveis com níveis elevados de troponina têm resultado clínico desfavorável a curto e longo prazos, quando comparados com aqueles sem elevação da troponina. Qualquer elevação detectável de troponina cardíaca está associada a aumento do risco de morte e de re-infarto. Recentes ensaios clínicos têm evidenciado que pacientes com troponina elevada se beneficiam do tratamento com heparina de baixo peso molecular, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou de uma estratégia invasiva, enquanto nenhum benefício foi observado em pacientes sem elevação da troponina.

Esquemas para avaliar o risco têm sido desenvolvidos e categorizam qualitativamente pacientes em risco alto, intermediário e baixo, mas não proporcionam dados quantitativos em relação às gradações elaboradas de risco clínico (ANTMAN *et al.*, 2000).

2.2 Escore de risco TIMI

A utilização do escore de risco TIMI é recomendada em livros-texto de cardiologia (CANNON; BRAUNWALD, 2005; SABATINE; MORROW; ANTMAN, 2003) e diretrizes (BRAUNWALD *et al.*, 2002). Foi desenvolvido por Antman *et al.* (2000) como uma classificação simples para estratificação de risco de pacientes com AI/IMSEST, que categoriza o risco de morte e eventos isquêmicos e proporciona uma base para decisão terapêutica. Esse estudo teve o delineamento baseado em dois ensaios clínicos, o TIMI 11B (ANTMAN *et al.*, 1999) e o *Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction* (ESSENCE) - (COHEN *et al.*, 1997), que testaram a enoxaparina *versus* heparina não fracionada no tratamento de pacientes com AI/IMSEST. O escore de risco TIMI foi derivado de um estudo de coorte por uma seleção de variáveis prognósticas independentes, usando regressão logística multivariada, definindo-se sete variáveis com significado estatístico, para as quais foram designados o valor um quando presentes e zero na ausência, sendo que a soma categorizava o paciente em um estrato de risco. A sua validação foi confirmada em coortes de pacientes dos ensaios clínicos TIMI 11B e ESSENCE. Foram identificados sete fatores de risco independentes: idade acima de 65 anos; mais de três fatores de risco para DAC; DAC documentada na coronariografia (estenose coronária $\geq 50\%$); alteração do segmento ST maior que 0,5mm; mais de dois episódios de angina nas últimas 24 horas; uso de aspirina nos últimos sete dias e elevação dos marcadores de necrose miocárdica. Esse sistema foi usado para estratificar o risco de pacientes através de uma diferença de 10 vezes

entre o menor (4,7%) e o maior (40,9%) número de fatores de risco ($p < 0,001$) - (GRÁF. 1).

Cannon *et al.* (2001) demonstraram, em um ensaio clínico, a importância do escore de risco TIMI em prever a resposta a várias terapias usadas na AI/IAMSEST. Por exemplo, pacientes com escores mais altos de risco tiveram redução significativa de eventos quando tratados com enoxaparina comparada com heparina não fracionada, com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa comparado com placebo e com estratégia invasiva *versus* conservadora.

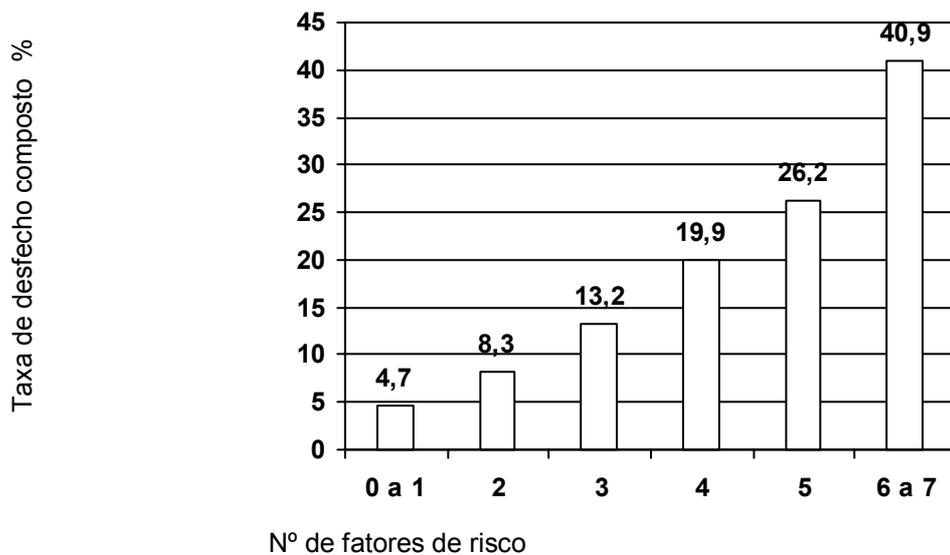


GRÁFICO 1 - Escore de risco TIMI.

Fonte: Antman *et al.* (2000).

As taxas de desfecho composto (como todas as causas de mortalidade, infarto do miocárdio e isquemia recorrente grave sugerindo revascularização urgente até 14 dias após a randomização) foram calculadas para vários subgrupos de pacientes, baseadas no número de fatores de risco presentes no teste coorte (ensaio clínico TIMI 11B; $n=1957$). A taxa de eventos elevou-se

significativamente, com aumento do escore de risco TIMI ($p < 0,001$) - (ANTMAN *et al.*, 2000).

2.3 Os peptídeos natriuréticos

Os hormônios natriuréticos são uma família de peptídeos vasoativos que atuam no equilíbrio da vasodilatação arterial e venosa, promovendo natriurese e diurese (WIVIOTT; DE LEMOS; MORROW, 2004).

Uma série de experimentos realizados na metade dos anos 50 mostrou que o coração é um órgão endócrino (DE LEMOS; MCGUIRE; DRAZNER, 2003). De Bold *et al.* (1981) injetaram homogenados de tecido atrial em ratos e notaram aumento da excreção de sódio e do volume urinário e, em 1984, a estrutura do peptídeo natriurético atrial (ANP) foi identificada. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) foi isolado em cérebro de porco em 1988 e foi sugerido que seu espectro farmacológico era semelhante ao do ANP (SUDOH *et al.*, 1988). Em 1990, foi isolado, também em cérebro de porco, o peptídeo natriurético do tipo C (CNP) - (DE LEMOS; MCHGUIRE; DRAZNER, 2003). Mais recentemente, foi descrita a estrutura do quarto peptídeo natriurético, denominado tipo D (DNP), com estrutura semelhante à dos outros três, mas com escassos dados em humanos (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004).

Os peptídeos natriuréticos exercem seus efeitos através da interação em receptores com alta afinidade na superfície de células-alvo. Sua inativação ocorre através das endopeptidases neutras presentes nas células tubulares renais e vasculares (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Atualmente, sabe-se que o

coração secreta dois peptídeos natriuréticos cardíacos com estrutura homóloga, ANP e BNP (HALL, 2004) - (FIG. 2).

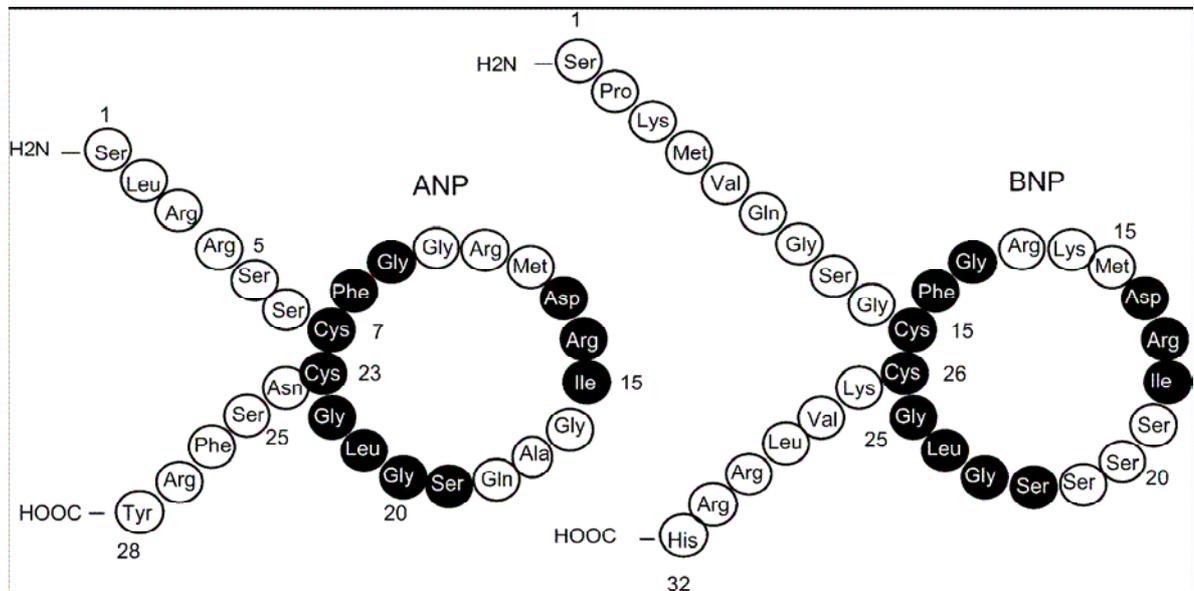


FIGURA 2 – Peptídeos natriuréticos cardíacos ANP (28 aminoácidos) e BNP (32 aminoácidos).

São estruturas homólogas formando um anel, com uma conexão dissulfídica. Aminoácidos idênticos estão em preto.

Fonte: Hall (2004).

O BNP humano é codificado por uma cópia de gene consistindo de três exons e dois introns. O processo de modificação bioquímica após a tradução do seu gene precursor é diferente daquele do ANP humano (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004). Há claras diferenças entre os dois sistemas com relação ao armazenamento intracelular e mecanismos de secreção peptídeos natriuréticos cardíacos (HALL, 2004). A regulação do ANP parece ocorrer na liberação de grânulos armazenados, enquanto a do BNP é obtida durante o processo de expressão do gene. O BNP humano é produzido no

coração, em rajadas, como um precursor de 108 aminoácidos (proBNP) (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004). Tal processamento libera uma molécula biologicamente ativa de 32 aminoácidos (BNP) e um fragmento N-terminal de 76 aminoácidos (NT-proBNP) - (FIG. 3). O BNP biologicamente ativo, o proBNP com 108 aminoácidos intactos e parte restante do pró-hormônio NT-proBNP circulam no plasma e podem ser medidos por imunoensaio (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004). Hama *et al.* (1995) demonstraram uma rápida indução da expressão do gene do BNP ventricular em ratos com IAM comparados com ANP e sugeriram que essa expressão do BNP no ventrículo é regulada independentemente daquela do ANP em resposta à sobrecarga ventricular aguda. É atualmente desconhecido se o NT-proBNP tem efeito biológico e se o pró-hormônio intacto pode se ligar a receptores periféricos (HALL, 2004).

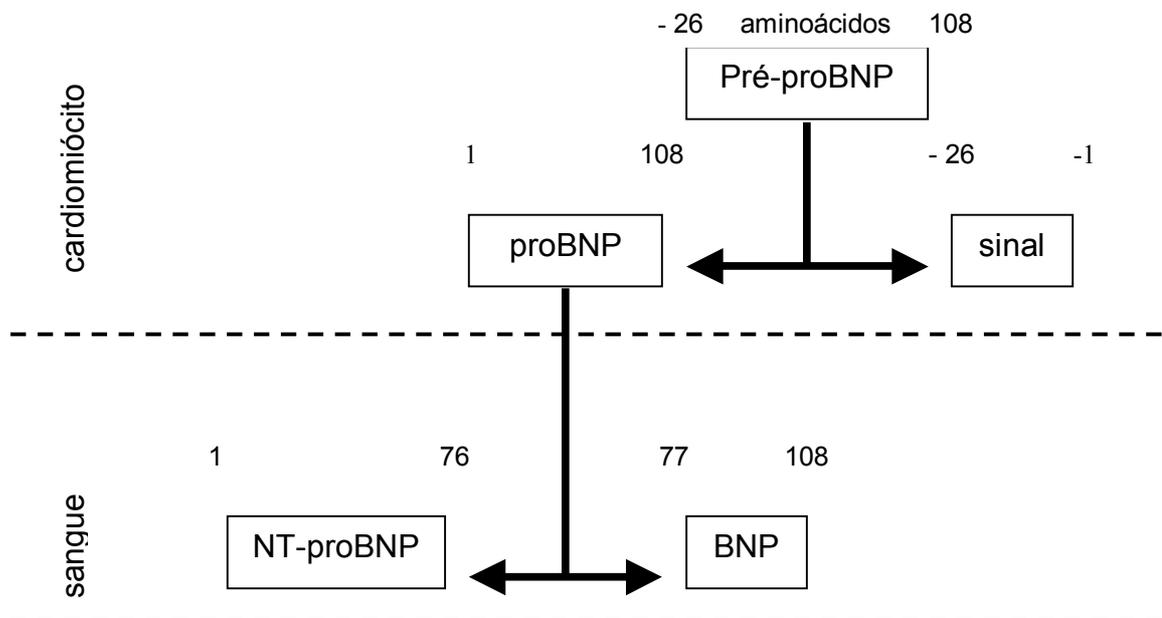


FIGURA 3 - Estrutura do peptídeo natriurético cerebral e seu local de ativação.

Fonte: Vanderheyden; Bartunek; Goethals (2004).

Dados de experimentos *in vitro* indicam que a enzima proteolítica furina é responsável pela separação do pró-hormônio em dois subcomponentes (HALL, 2004).

Embora os miócitos dos ventrículos em sua grande extensão e os átrios sejam a origem do BNP, recentes dados demonstraram que outras células como os fibroblastos cardíacos podem também produzir BNP. Em pessoas normais, as concentrações plasmáticas de NT-proBNP e BNP são semelhantes. Ambos são detectados no sangue venoso de indivíduos saudáveis em concentrações picomolares. O NT-proBNP tem forte correlação com a taxa de filtração glomerular de aproximadamente $r = -0,60$ e é influenciado pelo declínio da função renal relacionado com o envelhecimento (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004). Na célula, a distensão é o estímulo predominante controlando a liberação de BNP dos átrios e ventrículos. O aumento da distensão da parede regula diretamente ou via local os fatores parácrinos como endotelina-1, óxido nítrico e angiotensina II (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004).

2.3.1 Medida dos peptídeos natriuréticos na medicina cardiovascular

A capacidade para determinar as concentrações circulantes desses hormônios tem conduzido a um interesse em utilizá-los para complementar a avaliação diagnóstica e prognóstica entre os pacientes com doenças cardiovasculares (WIVIOTT; DE LEMOS; MORROW, 2004).

Concentrações plasmáticas de certos peptídeos natriuréticos ou seus percussores, especialmente BNP e NT-proBNP, são úteis no diagnóstico de

insuficiência cardíaca. Uma concentração normal ou abaixo do normal em um paciente não tratado torna a insuficiência cardíaca improvável como causa dos sintomas. O BNP e o NT-proBNP têm potencial prognóstico considerável, embora a determinação do seu papel na monitorização do tratamento necessite ser avaliada (SWEDBERG *et al.*, 2005). Segundo Mueller *et al.* (2004), em conjunto com outras informações clínicas, a medida rápida dos níveis de BNP no departamento de emergência melhora a avaliação e o tratamento de pacientes com dispnéia aguda.

Os níveis de BNP estão elevados na presença de disfunção ventricular direita associada à doença pulmonar, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar primária e embolia pulmonar. Então, o BNP pode estar elevado na presença de insuficiência cardíaca direita isolada, embora suas características preditivas na detecção da insuficiência cardíaca direita entre os pacientes com doença pulmonar não sejam bem estabelecidas (MUNAGALA; BURNET; REDFIELD, 2004).

Wang *et al.* (2004) demonstraram, em pacientes assintomáticos, que o BNP teve valor preditivo independente de risco de morte, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral em um período de seguimento médio de cinco anos.

Em pacientes com doença coronariana estável, o NT-proBNP foi um marcador de mortalidade a longo prazo (média de seguimento de nove anos). Esse marcador proporcionou informações prognósticas adicionais às aquelas fornecidas por fatores de risco convencionais e o grau de disfunção sistólica ventricular esquerda (KRAGELUND *et al.*, 2005).

2.3.2 Peptídeo natriurético nas síndromes coronarianas agudas

2.3.2.1 Infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMEST)

Sabe-se, já há alguns anos, que os peptídeos natriuréticos podem ser utilizados para detecção de disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio e que níveis elevados desses peptídeos estão relacionados a pior desfecho. Entretanto, os primeiros estudos incluíram principalmente pacientes com IAMEST (JERNBERG *et al*, 2004).

Horio *et al.* (1993) demonstraram a elevação da concentração plasmática de BNP em 16 pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à angioplastia coronariana transluminal percutânea de emergência nas primeiras 12 horas de início da dor torácica. Observaram que os níveis plasmáticos de BNP permaneceram elevados mais de quatro semanas após o infarto e foram inversamente correlacionados com a FEVE obtida pela ventriculografia na fase aguda ou crônica.

Uma correlação significativa foi encontrada por Arakawa *et al.* (1994) entre o aumento dos níveis plasmáticos de BNP, o pico de CK ($r = 0,83$; $p < 0,05$) e o tamanho do infarto ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

O estudo de Talwar *et al.* (2000) evidenciou que o NT-proBNP demonstrou um padrão bifásico de concentração plasmática após infarto do miocárdio. A medida de NT-proBNP antes da alta hospitalar prognosticou melhor os pacientes com piora da disfunção ventricular sistólica e em risco de desfecho desfavorável do que a medida do NT-proBNP, logo após a admissão ou alterações de parâmetros clínicos e radiológicos.

Nagaya *et al.* (1998) verificaram que níveis plasmáticos de BNP, especialmente no sétimo dia após IAMEST, tiveram valor preditivo acurado para a magnitude da progressão do remodelamento ventricular 30 dias após infarto do miocárdio.

O valor preditivo do nível plasmático de BNP para estratificação de risco foi estabelecido em um estudo com uma pequena população de pacientes com IAMEST (DARBAR *et al.*, 1996). O desfecho combinado foi mortalidade cardiovascular, insuficiência cardíaca sintomática e hospitalização. Através de análise de regressão, o BNP plasmático foi o único preditor independente de mortalidade cardiovascular ($p = 0,001$).

Richards *et al.* (2003) avaliaram a utilidade prognóstica de combinar FEVE e BNP em pacientes com IAMEST. Uma coorte de pacientes ($n = 666$) com IAMEST tinha medidas concomitantes de BNP, NT-proBNP, norepinefrina e fração de ejeção determinada pela ventriculografia radioisotópica. O BNP e a fração de ejeção apareceram como potentes preditores independentes de morte, insuficiência cardíaca e novos infartos do miocárdio.

2.3.2.2 Angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST)

Enquanto a relação entre BNP e resultados clínicos em pacientes com diminuição da função ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio transmural é razoavelmente previsível, a avaliação do

BNP em pacientes sem ou com a evidência mínima de necrose miocárdica ainda está sendo pesquisada (WIVIOTT; DE LEMOS; MORROW, 2004).

Kikuta *et al.* (1996) estudaram 73 pacientes distribuídos em três grupos: angina instável, angina estável de esforço e grupo-controle. Todos foram submetidos a cateterismo cardíaco e a ecocardiograma bidimensional. Não havia qualquer evidência de infarto agudo do miocárdio documentado pela ausência de alterações do QRS ao eletrocardiograma e ausência de elevação dos níveis séricos de CK-MB. Foi concluído que ocorria elevação significativa dos níveis plasmáticos de BNP no grupo de pacientes com angina instável comparado com os outros dois grupos ($39,5 \pm 29,4\text{pg/ml}$ versus $15,1 \pm 8,0\text{pg/ml}$; $p < 0,01$ e $39,5 \pm 29,4\text{pg/ml}$ versus $10,3 \pm 6,4\text{pg/ml}$; $p < 0,01$, respectivamente). Os níveis de BNP declinaram com o tratamento dos sintomas nos pacientes com angina instável.

O valor prognóstico do BNP e NT-proBNP, medido em uma fase subaguda para a mortalidade de pacientes com SCA, tem sido avaliado (GALVANI; FERRINI; OTTANI, 2004).

De Lemos *et al.* (2001) relataram o valor da medida de BNP como prognóstico de pacientes com síndrome coronariana aguda. A população do estudo consistiu de uma coorte de pacientes do ensaio clínico OPUS-TIMI 16 (*Orbofiban in patients with unstable coronary syndromes*). Foram 2525 participantes: 825 com IAMEST, 565 com IAMSEST e 1133 com episódio de AI. Os níveis plasmáticos de BNP foram mensurados em média 40 horas após o início dos sintomas isquêmicos. O nível basal de BNP foi correlacionado com os riscos de morte, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio avaliados em 30 dias e 10 meses. A taxa de mortalidade aumentou progressivamente de acordo com os quartis de elevação do BNP ($p < 0,001$). Em comparação com os pacientes

com níveis de BNP menores que 80pg/ml, os que apresentaram esses níveis maiores que 80pg/ml tiveram mais probabilidades significativas de morrer, ter novo infarto do miocárdio ou IAM recorrente ou ter insuficiência cardíaca nova ou progressiva. O ponto de corte de 80pg/ml mostrou ser um preditor independente do aumento da taxa de mortalidade em 10 meses.

Considerando-se o ponto de corte do valor de BNP de 80pg/ml, Morrow *et al.* (2003) avaliaram 1676 pacientes com SCASEST (AI/IAMSEST) no ensaio clínico *Treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy* (TACTICS) – *Thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) 18, demonstrando que o nível de BNP estava fortemente associado à mortalidade, mesmo quando ajustado para outros fatores de risco como idade, sexo, diabetes, infradesnível do segmento ST, história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ICC na admissão e nível basal de troponina. O BNP estava também associado ao risco de ICC subsequente, enquanto não havia associação significativa de risco de futuros infartos do miocárdio.

O NT-proBNP foi analisado na admissão em um grupo não selecionado de pacientes (n=775) com sintomas sugestivos de SCASEST. Eles foram acompanhados quanto à morte durante 40 meses (mediana). Comparados com o menor quartil, pacientes no segundo, terceiro e quarto quartis tiveram risco relativo (95% intervalo de confiança - IC) de morte subsequente de 4,2 (1,6-11,1), 10,7 (4,2-26,8) e 26,6 (10,8-65,5), respectivamente. Quando adicionado ao modelo de regressão de Cox, incluindo variáveis clínicas, eletrocardiográficas e troponina T, níveis de NT-proBNP foram associados independentemente ao prognóstico (JERNBERG *et al.*, 2002). Omland *et al.* (2002a) confirmaram os achados anteriores incluindo 609 pacientes com SCA (n= 405 com SCASEST).

Pacientes com SCASEST com níveis elevados de NT-proBNP tinham três a cinco vezes mais mortalidade, comparados com aqueles com níveis mais baixos. Outro subestudo (n=6809) de pacientes com SCASEST do ensaio clínico *Global utilization of strategies to open occluded arteries* (GUSTO-IV) evidenciou aumento da mortalidade com altos níveis de NT-proBNP. Em uma análise multivariada, níveis elevados de NT-proBNP foram também associados a maior risco de infarto do miocárdio (JAMES *et al.*, 2003).

Jernberg *et al.* (2003), no subestudo do ensaio clínico *Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease* (FRISC-II) em pacientes com SCASEST (n=2019), comprovaram a associação independente do NT-proBNP com a mortalidade. Sugeriram também que o NT-proBNP pode ser um marcador útil em identificar pacientes que se beneficiam de tratamento com estratégia invasiva precoce.

2.3.3 Liberação do peptídeo natriurético na isquemia miocárdica aguda

Está bem estabelecido que concentrações plasmáticas de BNP e seu precursor, NT-proBNP, são marcadores bioquímicos da função ventricular esquerda em pacientes com ICC. Ambos, a distensão do miócito e a ativação neuro-hormonal, contribuem para o aumento da expressão do BNP na falência cardíaca. Além disso, recentes estudos têm demonstrado que concentrações plasmáticas de BNP e NT-proBNP estão também elevadas em pacientes com infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda. Esses achados sugerem tanto uma disfunção ventricular concomitante quanto uma isquemia miocárdica

causadora, por si só, da elevação da expressão do BNP cardíaco seguido pelo aumento de sua secreção. Entretanto, não se sabe se a isquemia miocárdica na ausência de insuficiência cardíaca afeta a expressão do gene do BNP (GOETZE *et al.*, 2003). Níveis elevados de peptídeos natriuréticos têm sido detectados em pacientes com SCA na ausência de necrose miocárdica detectável (GALVANI; FERRINI; OTTANI, 2004).

Hama *et al.* (1995), em estudos com infarto experimental em ratos, encontraram rápida indução da expressão do gene do BNP ventricular e produção de BNP não somente na região isquêmica do infarto e perinfarto, mas também no miocárdio não isquêmico adjacente.

Toth *et al.* (1994) verificaram em ventrículos de ratos isolados submetidos à hipóxia a liberação de ANP e BNP, demonstrando que esses peptídeos são hormônios estimulados pela hipóxia.

Muramoto; Hamada; Hiwada (1995) compararam um grupo de pacientes com angina *pectoris* comprovada por angiografia com um grupo-controle assintomático e angiografia normal. Os dois grupos foram submetidos a exercício e evidenciou-se que no primeiro houve elevação mais significativa de ANP e BNP durante a isquemia miocárdica aguda do que no grupo-controle.

Níveis plasmáticos de BNP aumentaram durante a angioplastia coronária percutânea e atingiram o pico em 24 horas após o procedimento em pacientes com angina estável (KYRIADES *et al.*, 1998; TATEISH *et al.*, 2000).

Goetze *et al.* (2003) examinaram plasma obtido de pacientes com DAC com isquemia ao teste de esforço submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica ou à intervenção coronária percutânea. Realizaram também biópsia ventricular nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Os achados revelaram associação positiva entre a expressão do gene do BNP ventricular à biópsia e a concentração plasmática de BNP.

3 OBJETIVOS

- Determinar os níveis plasmáticos do precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) em pacientes hospitalizados com SCASEST, divididos entre o diagnóstico de AI e IAMSEST.
- Correlacionar os níveis plasmáticos de NT-proBNP com os marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e troponina I), com o escore de risco TIMI e com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos pacientes com SCASEST.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo realizado no Hospital Socor. A inclusão dos pacientes foi iniciada em 17 de dezembro de 2002 após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Hospital Socor (ANEXO A) e foi concluída no dia 14 de outubro de 2004.

4.2 Amostra

Foram incluídos 87 pacientes consecutivos internados no Centro de Tratamento Intensivo e acompanhados até a alta hospitalar. Todos os dados necessários para o estudo foram coletados em formulário específico (APÊNDICE A) e transferidos para um banco de dados do programa estatístico utilizado.

A população estudada foi selecionada a partir dos pacientes que foram internados com suspeita de SCASEST e que, mediante os critérios de Braunwald *et al.* (2002), tinham esse diagnóstico definido, que consistiu de dois componentes: a AI e o IAMSEST. Eles foram procedentes das unidades do Hospital, em sua maioria do Pronto-Socorro, ou transferidos de outros serviços médicos.

4.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- idade superior a 18 anos;
- diagnóstico definido de SCASEST e tempo inferior a 72 horas após o aparecimento dos sintomas;
- aceitação da pesquisa.

Os critérios de exclusão consistiram de:

- recusa ou impossibilidade de participar da pesquisa;
- insuficiência renal com níveis de creatinina sérica $> 2,5$ mg/dL;
- doença cardíaca valvular preexistente;
- miocardiopatia hipertrófica;
- hipertensão arterial sistêmica grave;
- choque cardiogênico;
- arritmia ventricular refratária;
- infarto agudo do miocárdio recente (menos de quatro semanas);
- cirurgia de revascularização miocárdica recente (menos de quatro semanas);
- angioplastia coronária percutânea recente (menos de duas semanas);
- diagnóstico prévio ou sinais e sintomas de ICC de qualquer etiologia;
- doença não cardiovascular grave limitante da expectativa de vida;
- transplante prévio de órgão essencial (como pulmão, fígado, coração e rins) ou em lista de espera de transplante.

Após preencher os critérios de inclusão e não tendo sido observado motivo de exclusão, o paciente era convidado a participar da pesquisa no dia da internação no CTI, mediante a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B). A seguir, era realizada a coleta da amostra para a dosagem de NT-proBNP e solicitado o ecocardiograma. Caso o ecocardiograma realizado evidenciasse qualquer critério de exclusão, o paciente era excluído do estudo.

4.3 Métodos

Após internação no CTI com suspeita ou diagnóstico definido de SCASEST, foi realizada anamnese com a obtenção de história clínica, dados da história pregressa, fatores de risco de DAC e medicamentos em uso.

De acordo com a rotina da instituição, foram realizados os seguintes exames: eletrocardiograma (de forma seriada quando necessário e depois diariamente), radiografia de tórax e coleta de exames laboratoriais.

Depois de definido o diagnóstico, o tratamento foi iniciado ou continuado, complementando-se a abordagem iniciada no atendimento do setor de emergência do Hospital. As rotinas do tratamento e da solicitação de exames laboratoriais foram baseadas nas diretrizes da *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* para conduta em pacientes com AI e IAMSEST. Foram usadas as associações de antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico – AAS – e clopidogrel), antitrombóticos (heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada), nitratos (via intravenosa ou oral) e

betabloqueadores (via intravenosa ou oral). A introdução de outro antiagregante plaquetário intravenoso (inibidor da glicoproteína IIb/IIIa) foi indicada para os pacientes considerados de alto risco. Os classificados em baixo e médio risco foram abordados com estratégia conservadora, ou seja, foram encaminhados para coronariografia, caso houvesse evidência de teste de estresse fortemente positivo. Àqueles com indicadores de alto risco, uma estratégia invasiva precoce foi preconizada (caso não houvesse contra-indicação) - coronariografia e revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica) - (BRAUNWALD *et al.*, 2002).

Os pacientes foram acompanhados pelo pesquisador durante a internação hospitalar. O diagnóstico de SCASEST (AI/IAMSEST) foi definido segundo critérios de Braunwald *et al.* (2002).

O diagnóstico de angina instável foi confirmado baseado em três principais apresentações: angina ocorrendo em repouso e prolongada (> 20 minutos de duração); angina de início recente de pelo menos classe III de gravidade (CCS) - (CAMPEAU, 1976); angina em crescendo, ou seja, previamente diagnosticada, tornando-se mais freqüente, prolongada ou de limiar mais baixo (ou seja, um incremento de um ou mais CCS para pelo menos CCS classe III de gravidade).

Qualquer uma dessas apresentações deveria ser acompanhada da ausência de elevação dos marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e troponina I), com ou sem alterações do segmento ST ou da onda T ao eletrocardiograma.

O IAMSEST foi definido, segundo Alpert *et al.* (2000), pela apresentação clínica de dor ou desconforto torácico prolongado (duração > 20 minutos) sempre acompanhado de qualquer elevação acima dos valores de

referência da CK-MB ou troponina I. Os valores de CK-MB deveriam apresentar aumento e queda aos níveis normais. Somente a elevação dos níveis séricos da troponina I (sem aumento da CK-MB) foi considerada diagnóstico de IAMSEST. As alterações ao ECG poderiam ou não estar presentes. Quando presentes, eram consideradas as anormalidades da onda T, infradesnível do segmento ST ou supradesnível transitório do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas. Todos os eletrocardiogramas foram analisados pelo pesquisador e por outro cardiologista.

4.3.1 Dosagem da CK-MB

A dosagem dos níveis plasmáticos de CK-MB foi feita utilizando-se o sistema Cobas Mira Plus® (*Roche Diagnostics GmbH, Mannheim*). Foram realizadas três dosagens em intervalos de oito horas (curva enzimática), sendo que a primeira coleta foi feita na admissão do paciente no Hospital. O maior valor foi considerado o pico máximo. A amostra de sangue venoso foi colhida em uma veia periférica, em tubo com anticoagulante (heparina ou ácido etilenodiaminatetracético - EDTA) e centrifugada a 3000 rotações por minuto durante 10 minutos para a obtenção do soro. Não havia necessidade de preparo específico do paciente.

A amostra pode ser conservada por 12 horas à temperatura ambiente (< 25°C), três dias entre 2 e 10°C ou por um mês congelada a - 20°C.

O princípio do método consistiu em um esquema de reação depois da inibição específica da subunidade CKM com anticorpos monoclonais (que inibem tanto a isoenzima MM como as subunidades M da CK-MB), resultando na FIG. 4:

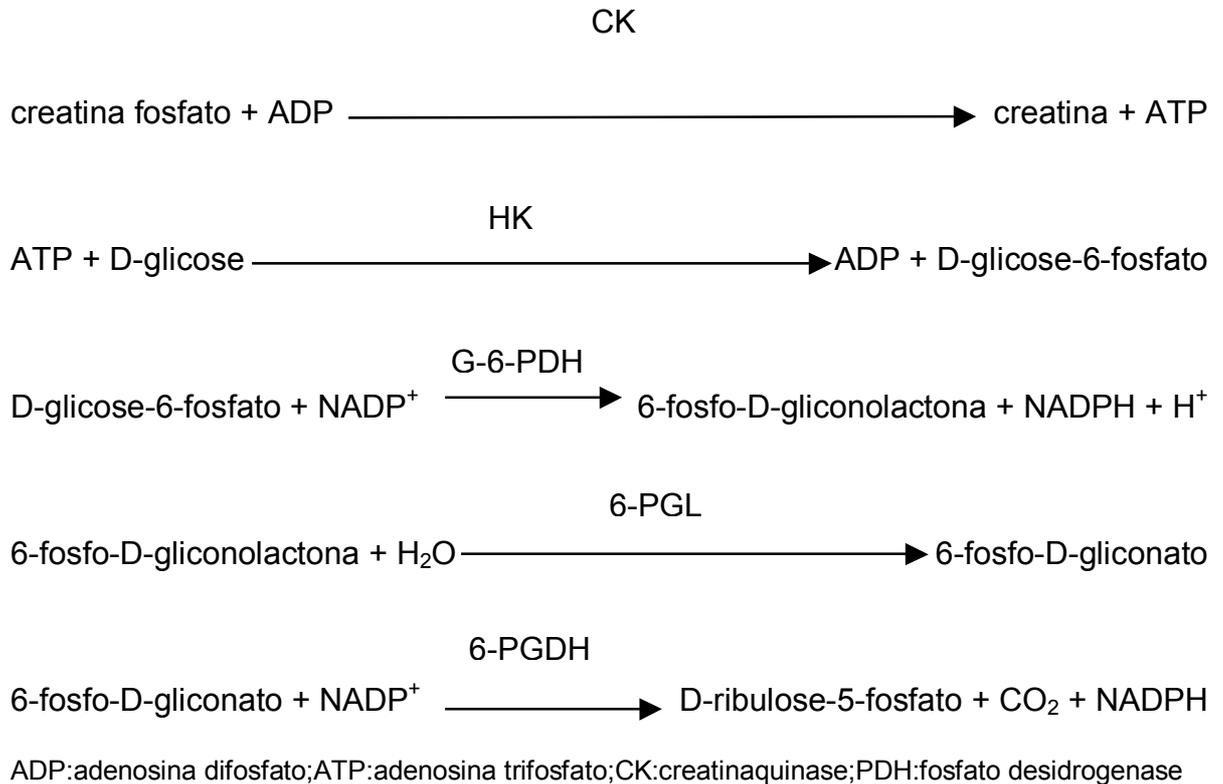


FIGURA 4 – Esquema de reação de inibição da subunidade CKM para a liberação da NADP.

A utilização de 6-fosfo-D-gliconolactonase (6-PGL) e 6-fosfogliconato desidrogenase (6-PGDH) aumenta a sensibilidade, provocando a liberação de outra molécula de NADPH (forma reduzida de fosfato dinucleotídeo adenina-nicotinamida) na metade da reação, duplicando o sinal.

A leitura foi realizada por um espectrofotômetro com tempo de reação de 10 minutos. Os métodos de controle de qualidade foram obtidos através do soro controle CK-MB.

Não se observaram interferências por hemoglobina até 0,005g/dl (50mg/dl), bilirrubina até 25mg/l (2,5mg/dl) e heparina (20U/ml). Os resultados da CK-MB foram expressos em U/l e o valor de referência foi < 10U/l.

4.3.2 Dosagem da troponina I

As dosagens plasmáticas da troponina I foram realizadas no sistema Immulite® através do método de quimioluminescência, obtendo-se uma, em geral, na admissão do paciente. Caso o intervalo entre o início do sintoma do paciente e a coleta do sangue venoso fosse menor que seis horas, uma nova amostra foi colhida em um intervalo acima de oito horas, sendo considerado o maior valor.

A coleta do sangue venoso foi realizada em tubos sem anticoagulante e não havia necessidade de preparo específico do paciente. A amostra era enviada ao laboratório, centrifugada a 3000 rotações por minuto durante 10 minutos para a obtenção do plasma. O soro era estável durante cinco dias a temperaturas entre 2-8°C e durante 30 dias a - 20°C.

Troponina Immulite em fase sólida é um imunoenensaio quimioluminescente. A unidade teste fase sólida possui em seu interior uma pérola de poliestireno recoberta com anticorpo específico de troponina. Quando o soro do paciente e o conjugado marcado fosfatase alcalina são introduzidos nessa unidade e incubados por 30 minutos a 37°C com agitação intermitente, a troponina da amostra se liga, formando um complexo anticorpo *sandwich*. O conjugado que não se ligou é removido por lavagem e centrifugação. O substrato quimioluminescente é hidrolisado na presença de fosfatase alcalina, produzindo

um intermediário instável. A produção contínua do intermediário instável resulta na emissão de luz. O complexo ligado, assim como as suas emissões de fótons, é medido pelo luminômetro e é proporcional à concentração de troponina na amostra.

Nas características do método de dosagem, a linearidade foi até 100ng/ml. Acima desse valor, a amostra deveria ser diluída e repetida a determinação. O resultado foi multiplicado pelo fator da diluição.

Os resultados da troponina I foram expressos em ng/ml e o valor de referência foi < 1,0 ng/ml.

4.3.3 Dosagem do NT-proBNP

As determinações quantitativas de NT-proBNP no soro ou plasma foram feitas no analisador de imunoensaio do sistema Elecsys® 2010/*Modular Analytics E170* (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) através da eletroquimioluminescência.

A coleta de sangue venoso foi feita 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 sem anticoagulante. A amostra era enviada ao laboratório, centrifugada a 3000 rotações por minuto durante 10 minutos para a obtenção do soro. Caso houvesse necessidade de conservação, a mesma era realizada a uma temperatura entre 2 e 8°C durante três dias e a - 20°C em 12 meses. Após terem sido cumpridas as instruções de uso do analisador, era

efetuada a certificação da calibração e iniciado o ensaio. O diagnóstico dos pacientes era desconhecido pelos profissionais que executaram os testes.

O princípio do teste, com duração de 18 minutos, consistiu de:

- 1ª incubação: antígeno de 20µl de amostra, anticorpos policlonais biotinizados específicos do NT-proBNP e anticorpos policlonais específicos do NT-proBNP marcados com complexos de rutênio formam um complexo de *sandwich*;
- 2ª incubação: após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo produzido fixa-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina;
- a mistura da reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente pela superfície do eletrodo. Os elementos não fixados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente ao eletrodo induz a uma emissão quimioluminescente, que é medida por fotomultiplicador;
- os resultados são determinados com base numa curva de calibração. Essa curva é gerada especificamente no analisador por uma calibração de dois pontos e uma curva principal incluída no código de barras do reagente.

O sistema Elecsys® 2010 calcula automaticamente a concentração de NT-proBNP de cada amostra em pg/ml ou pmol/l. Neste estudo os resultados foram expressos em pg/ml.

O ensaio não é afetado pela icterícia (bilirrubina < 35mg/dl), hemólise (hemoglobina < 1,4g/dl), lipemia (triglicérides < 4000mg/dl) e biotina < 30ng/ml.

Não se observou alteração nos fatores reumatóides até uma concentração de 1500UI/ml. Foram efetuados testes *in vitro* com 51 fármacos freqüentemente utilizados, não tendo sido observada qualquer interferência desses fármacos nos ensaios. Os riscos de interferências de potenciais interações imunológicas entre os componentes do teste e soros raros foram minimizados através da inclusão de aditivos adequados.

O intervalo de medição foi de 5-35000pg/ml (definido pelo limite inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 5pg/ml. Valores acima do intervalo de medição são indicados como > 35000pg/ml, no caso de amostras diluídas duas vezes.

TABELA 1

Valores teóricos em doadores de sangue (percentil 97,5)

	< 50 anos	N	50-65 anos	N
Mulheres	153 pg/ml	888	334 pg/ml	254
Homens	88 pg/ml	1381	227 pg/ml	458

Fonte: documentação da Roche.

4.3 4 Estratificação de risco

A estratificação de risco utilizada neste estudo foi estabelecida na literatura por Antman *et al.* (2000), denominada escore de risco TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*). Esse escore consiste de sete variáveis em que a presença designa o valor um e a ausência zero. A soma do número de

variáveis presentes categoriza o paciente em três estratos: baixo risco (zero a dois pontos), risco intermediário (três a quatro pontos) e de alto risco (cinco a sete pontos) - (QUADRO 3).

QUADRO 3

Escore de risco TIMI para angina instável, infarto agudo do miocárdio, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST

CARACTERÍSTICAS	PONTOS
Histórico	
Idade \geq 65 anos	1
Três ou mais fatores de risco para DAC	1
DAC conhecida (estenose \geq 50%)	1
Uso de aspirina nos últimos sete dias	1
Apresentação	
Angina grave recente (\geq 24 horas)	1
Alteração no segmento ST \geq 0,5mm	1
\uparrow marcadores cardíacos	1
Escore de risco = Total de pontos	(0-7)

Fonte: Sabatine; Morrow; Antman (2003, p.313).

4.3.5 Ecocardiograma bidimensional com doppler em cores

Os exames de dopplerecocardiograma foram realizados em aparelhos Hewlett-Packard 5500, com transdutores de 2,5 e 3,5MHz, gravados em fita de videocassete e analisados por dois pesquisadores, sendo que um deles desconhecia o estado clínico do paciente. Eventuais diferenças interobservadores

foram resolvidas por consenso. O exame foi realizado em até 12 horas após a coleta da amostra sanguínea para dosagem do NT-proBNP.

Os estudos envolveram o emprego das técnicas de ecocardiografia uni e bidimensional e doppler pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores. Registrou-se simultaneamente uma derivação eletrocardiográfica.

A técnica de exame foi a estabelecida na literatura (SAHN *et al.*, 1978; TAJIK *et al.*, 1978). Na apreciação dos eventos ao ecocardiograma unidimensional e doppler, foram utilizadas velocidades de 100mm/seg.

A interpretação dos dados constou de análise qualitativa e quantitativa dos ecocardiogramas uni e bidimensional, do doppler pulsado e contínuo e do mapeamento de fluxo em cores.

Os traçados ecocardiográficos unidimensionais foram determinados pela imagem bidimensional. Com essa técnica, foram feitas as seguintes medidas (Sociedade Americana de Ecocardiografia) - (SAHN *et al.*, 1978):

- a) diâmetro da raiz da aorta;
- b) diâmetro do átrio esquerdo;
- c) dimensão diastólica do ventrículo direito;
- d) espessura diastólica do septo interventricular;
- e) espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo;
- f) dimensão diastólica do ventrículo esquerdo;
- g) dimensão sistólica do ventrículo esquerdo.

Utilizando-se esses dois últimos dados, foram calculados dois índices de função sistólica do ventrículo esquerdo: a) encurtamento sistólico percentual do ventrículo esquerdo ($\% \Delta D$), dado pela fórmula:

$$\% \Delta D = \text{VEd} - \text{VEs} / \text{VEd} \times 100$$

b) fração de ejeção do ventrículo esquerdo: para cujo cálculo são estimados os volumes do ventrículo esquerdo, sendo aplicada a fórmula corrigida por Teichholz *et al.* (1976):

$$\text{FE} = \frac{\left[\frac{D^3 \times 7}{2.4 + D} \right] - \left[\frac{S^3 \times 7}{2.4 + S} \right]}{\left[\frac{D^3 \times 7}{2.4 + D} \right]}$$

Os cortes ecocardiográficos foram feitos com o paciente em decúbito lateral esquerdo, na posição paraesternal (corte longitudinal do ventrículo esquerdo e cortes transversais na altura da valva mitral e dos músculos papilares) e na posição apical (cortes das quatro, cinco, duas e três câmaras), segundo Tajik *et al.* (1978).

A análise ecocardiográfica bidimensional foi essencialmente qualitativa, visando a avaliar a estrutura e a movimentação das valvas cardíacas, o tamanho e a morfologia das câmaras cardíacas, espessamento, ecogenicidade, presença de trombos e aneurismas e, especialmente, a contratilidade global e segmentar das paredes ventriculares. A contratilidade segmentar foi avaliada pela análise do espessamento endocárdico e da motilidade do miocárdio. Foram utilizados os critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia para graduar a anormalidade da contratilidade regional (SCHILLER *et al.*, 1989).

O ventrículo esquerdo foi avaliado também quantitativamente, através dos cálculos de seus volumes diastólicos e sistólicos finais, obtidos pelo corte apical quatro câmaras, sendo usado o método área-comprimento uniplanar para cálculo da fração de ejeção (WHAR *et al.*, 1983).

O ventrículo direito foi avaliado essencialmente pelo ecocardiograma bidimensional e sua dimensão expressa em relação ao ventrículo esquerdo. A presença de dilatação e hipocontratilidade foi avaliada por análise visual ao ecocardiograma bidimensional (TEI, 1996).

Os fluxos através de todas as valvas foram analisados pelo doppler, buscando-se detectar principalmente refluxos valvares, pela técnica de mapeamento de fluxo em cores. A regurgitação mitral foi analisada qualitativamente, utilizando-se o doppler com mapeamento de fluxo em cores para determinação da área máxima do jato regurgitante (YOSHIDA *et al.*, 1990). A presença e a quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo doppler com mapeamento de fluxo em cores, usando-se os mesmos critérios da regurgitação mitral. A medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide foi usada para obtenção do gradiente átrio direito/ventrículo direito através da equação de Bernoulli modificada (gradiente de pressão = $4 \times V^2$). O gradiente assim obtido foi considerado estimativa não invasiva da pressão sistólica em artéria pulmonar (CURRIE *et al.*, 1985), na ausência de estenose pulmonar, através da fórmula:

$$\text{PSAP} = 4 V^2 + \text{Pressão no átrio direito}$$

Para simplificar esse cálculo, a pressão no átrio direito foi considerada, em todos os pacientes, como sendo de 10mmHg (OTTO, 1997).

4.4 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico *Statistical package for social sciences* (SPSS 10.1).

A amostra foi calculada para encontrar-se a correlação (r) de pelo menos 0,3 entre os níveis de NT-proBNP e de marcadores de necrose (CK-MB e troponina I). Para um nível de significância de 0,05 e potência de 0,80, teste bicaudal, a amostra calculada foi de 86 pacientes.

As variáveis qualitativas foram descritas pela sua frequência e as quantitativas pelas medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartil). A distribuição das variáveis contínuas foi testada quanto à normalidade e, quando necessário, transformações matemáticas foram realizadas. As comparações entre grupos (por exemplo: gênero, idade, IAMSEST *versus* angina instável) foram feitas pelo teste t de Student (se variáveis com distribuição normal) ou testes não paramétricos. O principal objetivo do estudo (correlação entre NT-proBNP, troponina I, CK-MB, escore de risco TIMI e a FEVE) foi avaliado pelo coeficiente de correlação (Pearson ou Spearman). O nível de significância estatística foi definido quando o valor de p foi menor que 0,05.

Técnicas de análise multivariada foram utilizadas para testar se a relação entre os marcadores de necrose miocárdica e o NT-proBNP era independente da influência da fração de ejeção. Para a realização de análise multivariada, as variáveis de distribuição não normal (pelo teste de Shapiro-Wilk) sofreram transformação pelo logaritmo natural. Foi calculado o coeficiente parcial de correlação linear entre os marcadores de necrose e o NT-proBNP pelo método

de Pearson, ajustando-se para a fração de ejeção. Foi feita também regressão linear múltipla, considerando-se variável dependente o logaritmo natural (Ln) do NT-proBNP e variáveis independentes a FEVE e os níveis de marcadores de necrose, testando-se os resíduos para a normalidade.

4.5 Parecer ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número 0058.0.203.000-05, 30/03/2005, e pelo Hospital Socor no dia 24/10/2002 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

A população estudada consistiu de um total de 87 pacientes com SCASEST divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico: 37 (42,5%) com AI e 50 (57,5%) com IAMSEST. O acompanhamento foi feito desde a data de internação, durante o período de permanência no CTI até a alta hospitalar ou o óbito.

5.1 Características dos pacientes

As características clínicas dos pacientes são mostradas na TAB. 2. A idade média foi de 61,1 (\pm 11,4) anos, sendo semelhante nos dois grupos. Houve predominância do sexo masculino (64,4%). A maioria dos pacientes admitidos (91,8%) foi proveniente do setor de emergência do Hospital Socor. Em relação à raça, 59,8% (n=52) eram pardos.

Quanto aos fatores de risco, 24 (27,9%) eram tabagistas, 56 (65,9%) dislipidêmicos, 19 (21,8%) diabéticos, 62 (71,3%) hipertensos, 19 (22,1%) tinham antecedente de IAM, 21 (24,7%) tinham história familiar de DAC, 18 (20,7%) apresentavam angina estável, 19 (21,8%) já haviam apresentado insuficiência vascular periférica e quatro (4,6%) apresentavam passado de doença vascular cerebral. Na análise dos dados dos fatores de risco e da história clínica, houve diferença entre os grupos apenas em relação à intervenção coronária percutânea

(ICP) prévia ($p=0,005$), diabetes *mellitus* ($p=0,04$) e hipertensão arterial ($p=0,007$), que ocorreram mais freqüentemente no grupo de pacientes com AI.

Em relação às medicações utilizadas antes da admissão (mais empregadas pelo grupo com AI), 33,3% do total de pacientes usavam AAS, 10,3% nitratos, 32,2% inibidores de enzima conversora de angiotensina, 34,5% betabloqueadores e 32,2% estatinas (TAB. 2).

5.2 Dados durante internação hospitalar

O tempo de internação hospitalar (mediana = 6,0 dias, IIQ = 3,0 dias) e o tempo de permanência no CTI (mediana = 3,0 dias, intervalo interquartil - IIQ = 1,0 dia) foram mais significativamente superiores nos pacientes com IAMSEST (TAB. 2).

Na admissão, mais da metade dos pacientes ($n=49$, 58,3%) não apresentou alterações eletrocardiográficas do segmento ST e da onda T que pudessem ser interpretadas como de origem isquêmica. As alterações ao ECG foram encontradas em 35 (41,7%) pacientes, sendo que 18 (21,4%) tinham alterações do segmento ST (infradesnível ou supradesnível transitório), 16 (19,0%) isquemia subepicárdica e um (1,3%) isquemia subendocárdica. Não ocorreram diferenças entre os grupos de AI e IAMSEST em relação à presença de alterações eletrocardiográficas à admissão ($p=0,08$) - (TAB. 3).

Na avaliação dos dados referentes aos exames laboratoriais, não houve diferença entre os grupos. Do total de pacientes, a média da hemoglobina foi de 13,4g/dl, colesterol total 195mg/dl, colesterol *high density lipoprotein* (HDL)

38,2mg/dl, colesterol *low density lipoprotein* (LDL) 121,4mg/dl e a mediana (IIQ) de triglicérides 144,0 mg/dl (97,0). Um dado relevante foi o valor normal da mediana (IIQ) de creatinina (0,9mg/dl - 0,3), sendo 2,0mg/dl o valor máximo encontrado (TAB. 4).

5.2.1 Tratamento dos pacientes e procedimentos

A aspirina (97,7%) e o clopidogrel (95,4%) foram utilizados pela grande maioria dos pacientes. As estatinas em 72,4%, betabloqueadores em 93,1%, inibidores da enzima conversora de angiotensina em 43,7%, nitrato intravenoso em 80,5% e nitrato via oral em 52,9%. A conduta de prescrever a heparina de baixo peso molecular foi mais freqüente (79,1%) do que o uso da heparina não fracionada (23%). Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos AI e IAMSEST.

Em relação a se adicionar o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa ao tratamento, grande contingente de pacientes com IAMSEST foi tratado com esse fármaco (n=36, 72,0%), enquanto apenas três (8,1%) do grupo com AI ($p<0,001$) receberam o medicamento, sendo essa conduta baseada, em sua grande maioria, na presença de elevação dos marcadores de necrose miocárdica (TAB. 5).

É de se ressaltar o número superior de pacientes com IAMSEST que foram submetidos às intervenções coronárias percutâneas quando comparados aos pacientes com AI durante a internação no CTI ($p<0,001$). Foram encaminhados 52 (60,5%) a uma estratégia considerada mais invasiva, ao serem submetidos à cineangiocoronariografia durante o período de internação no CTI, a

maioria deles (n=40, 76,9%) com IAMSEST. Também durante a internação no CTI, 26 (30,2%) foram submetidos à angioplastia coronária percutânea com implante de *stent*. Entre a alta do CTI até a alta hospitalar, 17 (19,8%) foram submetidos à cineangiocoronariografia e nove (10,3%) à angioplastia coronária percutânea com implante de *stent*. Dos 87 pacientes, cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada em apenas dois (2,3%), no período entre a alta do CTI e a alta hospitalar (TAB. 6).

5.3 Eventos

Durante a hospitalização, a taxa de eventos foi muito baixa e acometendo mais freqüentemente os pacientes com IAMSEST: um (2,0%) óbito devido a choque cardiogênico (durante a internação no CTI), dois (4,0%) pacientes com angina refratária, um (2,0%) teve edema agudo de pulmão e um (2,0%) taquicardia supraventricular. No grupo dos pacientes com AI, um (2,7%) teve fibrilação atrial aguda. Nenhum apresentou, durante a internação hospitalar, qualquer evento neurológico (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico), sangramentos, re-infarto ou angina recorrente.

5.4 NT-proBNP, escore de risco TIMI, CK-MB, troponina I e fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A mediana (IIQ) dos níveis séricos de NT-proBNP nos pacientes com IAMSEST foi nitidamente superior (796,7pg/ml - 1860,8) à observada nos pacientes com AI (262,4pg/ml - 512,0) - ($p < 0,001$). O escore de risco TIMI mínimo foi de zero e o máximo de cinco pontos, tendo uma mediana (IIQ) de 3,0 (2,0). As medianas (IIQ) foram similares entre os grupos: com AI 3,0 (1,0) e com IAMSEST 2,0 (2,3) - ($p = 0,89$). Como esperado, os níveis plasmáticos da CK-MB e da troponina I foram muito superiores no grupo de pacientes com IAMSEST devido à definição do diagnóstico ($p < 0,001$) - (TAB. 4). A média da FEVE foi de 60,0 % ($\pm 11,0$) no total de pacientes, sendo de 63,5% ($\pm 10,9$) no grupo com AI e de 59,2% no grupo com IAMSEST ($\pm 12,4\%$) - ($p = 0,10$). A FEVE superior a 40% foi encontrada em 86,2% dos pacientes e não se observou diferença entre os pacientes com AI e os com IAMSEST ($p = 0,39$).

5.5 Correlação do NT-proBNP com escore de risco TIMI, CK-MB, troponina I e fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Não foi evidenciada correlação entre as dosagens plasmáticas de NT-proBNP e o escore de risco TIMI dos pacientes ($r_s = 0,082$, $p = 0,44$) - (GRÁF. 4). Porém, correlação altamente significativa foi obtida entre os níveis de NT-proBNP, o pico de CK-MB ($r_s = 0,458$, $p < 0,001$) e a troponina I ($r_s = 0,425$, $p < 0,001$ - GRÁF. 2 e 3). Houve também correlação entre o NT-proBNP e a FEVE ($r_s = -0,345$,

p=0,002) - (GRÁF. 5). O logaritmo do NT-proBNP manteve a correlação com o pico de CK-MB ($r=0,387$, $p<0,001$) e a troponina I ($r=0,389$, $p<0,001$) mesmo após ajuste para a FEVE. À regressão linear múltipla, tanto a troponina I ($p=0,002$) quanto a fração de ejeção ($p=0,017$) se relacionaram aos níveis de NT-proBNP em modelo de regressão ($r^2=0,24$, $p <0,001$) descrito pela equação:

$$\text{Ln (NT-proBNP)} = 7,77 + 0,29 \cdot \text{Ln (troponina I)} - 0,029 \text{ (FEVE)}$$

TABELA 2

Características dos pacientes

Características	AI (n=37)	IAMSEST (n=50)	p
Idade, média (\pm desvio-padrão)	62,68 (\pm 11,8)	60,02 (\pm 11,1)	0,28
Sexo masculino, n (%)	20 (54,1%)	36 (72,0%)	0,08
Raça parda, n (%)	22 (59,5%)	30 (60,0%)	0,94
Procedência da emergência do Hospital, n (%)	34 (94,4%)	44 (89,8%)	0,57
Fatores de risco, n (%)			
Tabagismo	10 (27,8%)	14 (28,0%)	0,98
Diabetes <i>mellitus</i>	12 (32,4%)	7 (14,0%)	0,04
Hipertensão arterial	32 (86,5%)	30 (60,0%)	0,007
Dislipidemia	26 (70,3%)	30 (62,5%)	0,45
História familiar para DAC	9 (25,0%)	12 (24,5%)	0,95
História clínica, n (%)			
Angina estável	7 (18,9%)	11 (22,0%)	0,72
IAM prévio	11 (30,6%)	8 (16,0%)	0,10
CRVM prévia	8 (21,6%)	5 (10,0%)	0,13
ICP prévia	14 (37,8%)	6 (12,0%)	0,005
Insuficiência vascular periférica	8 (21,6%)	11 (22,0%)	0,96
Insuficiência vascular cerebral	1 (2,7%)	3 (6,0%)	0,46
Medicações na admissão, n (%)			
AAS	20 (54,1%)	9 (18,0%)	<0,001
Nitratos	8 (21,6%)	1 (2,0%)	0,003
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	18 (48,6%)	10 (20,0%)	0,005
Betabloqueadores	18 (48,6%)	12 (12,0%)	0,017
Estatinas	17 (45,9%)	11 (22,0%)	0,018
Tempo de internação hospitalar			
Tempo de internação hospitalar (dias) mediana(IIQ)	5,0 (2,0)	6,0 (3,0)	0,009
Tempo de internação CTI (dias), mediana (IIQ)	2,0 (1,0)	3,0 (0,50)	<0,001

CRVM – cirurgia de revascularização miocárdica

TABELA 3
Dados eletrocardiográficos na admissão

Alterações ao ECG**	AI (n=37)	IAMSEST (n=47)
Sem alterações de isquemia, n (%)	25 (67,6%)	24 (51,1%)
Supradesnível transitório do segmento ST, n (%)	2 (5,4%)	8 (17,0%)
Infradesnívelamento do segmento ST, n (%)	1 (2,7%)	7 (14,9%)
Isquemia subepicárdica, n (%)	9 (24,3%)	7 (14,9%)
Isquemia subendocárdica, n (%)	0 (0%)	1 (2,1%)

* Do total de 87, três pacientes apresentavam bloqueio de ramo esquerdo no ECG.

** Ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (p=0,08) pelo teste 2 x K.

TABELA 4
Exames durante a internação hospitalar

	AI (n=37)	IAMSEST (n=50)	p	
Hemoglobina, média (desvio-padrão), g/dl	13,5 (±1,6)	13,3 (±1,4)	0,81	
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dl	0,90 (0,275)	1,00 (0,250)	0,02	
Colesterol, média (desvio-padrão), mg/dl	total	183,3 (±42,1)	203,4 (±44,6)	0,06
	HDL	40,1 (±11,7)	36,8 (±11,9)	0,26
	LDL	107,5 (±34,9)	131,5 (±37,1)	0,01
Triglicérides, mediana (IIQ), mg/dl	152,5 (90,0)	132,0 (108,0)	0,77	
Pico de CK-MB, mediana (IIQ), U/l	5,0 (2,0)	24,0 (27,5)	<0,001	
Troponina I, mediana (IIQ), ng/ml	0,5 (0,000)	8,0 (9,2)	<0,001	
NT-proBNP, mediana (IIQ), pg/ml	262,4 (512,0)	796,7(1860,8)	<0,001	
Fração de ejeção média, % (desvio-padrão)	63,5% (± 10,9)	59,2%(± 12,4)	0,10	
Escore de risco TIMI, mediana (IIQ)	3,0 (1,0)	2,0 (2,3)	0,89	

TABELA 5
Tratamento farmacológico na fase hospitalar

	AI (n=37)	IAMSEST (n=50)	p
AAS, n (%)	36 (97,3%)	49 (98,0%)	0,82
Clopidogrel, n (%)	34 (91,9%)	49 (98,0%)	0,17
Estatinas, n (%)	27 (73,0%)	36 (72,0%)	0,92
Betabloqueadores, n (%)	33 (89,2%)	48 (96,0%)	0,21
Inibidor da enzima conversora de angiotensina, n (%)	19 (51,4%)	19 (38,0%)	0,21
Nitrato via oral	19 (51,4%)	27 (54,0%)	0,80
Nitrato intravenoso	31 (83,8%)	39 (78,0%)	0,50
Heparina não fracionada, n (%)	9 (24,3%)	11 (22,0%)	0,79
Heparina de baixo peso molecular, n (%)	29 (78,4%)	39 (79,6%)	0,89
Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	3 (8,1%)	36 (72,0%)	<0,001

TABELA 6
Procedimentos realizados durante a internação no CTI e no período da alta do CTI até a alta hospitalar

	AI (n=37)	IAMSEST (n=49)	p
CTI			
Coronariografia, n (%)	12 (33,3%)	40 (80,0%)	<0,001
Angioplastia coronária e implante de <i>stent</i> , n (%)	3 (8,3%)	23 (46,0%)	<0,001
Após alta do CTI			
Coronariografia, n (%)	9 (25,0%)	8 (16,0%)	0,30
Angioplastia coronária e Implante de <i>stent</i> , n (%)	5 (13,5%)	4 (8,0%)	0,40
CRVM, n (%)	0	2 (4,0%)	0,21

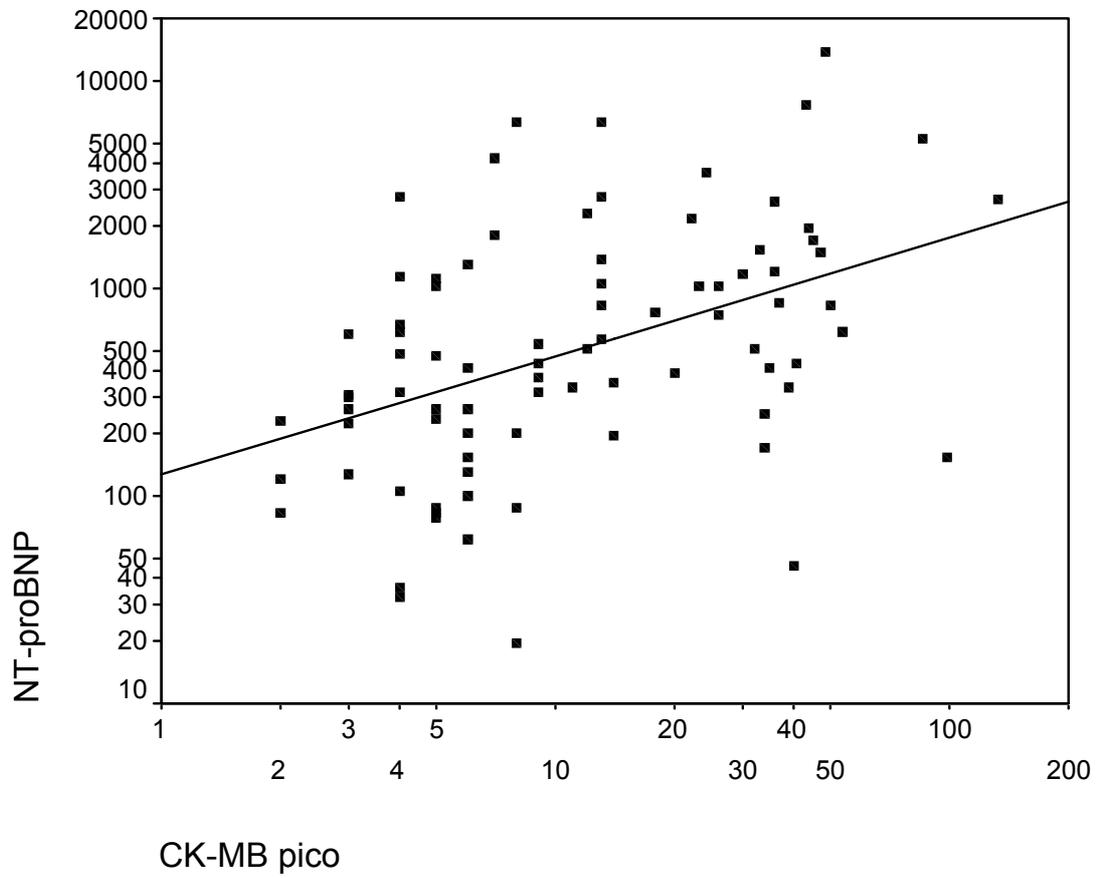


GRÁFICO 2 - Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e o pico máximo da CK-MB ($r_s=0,458$, $p<0,001$).

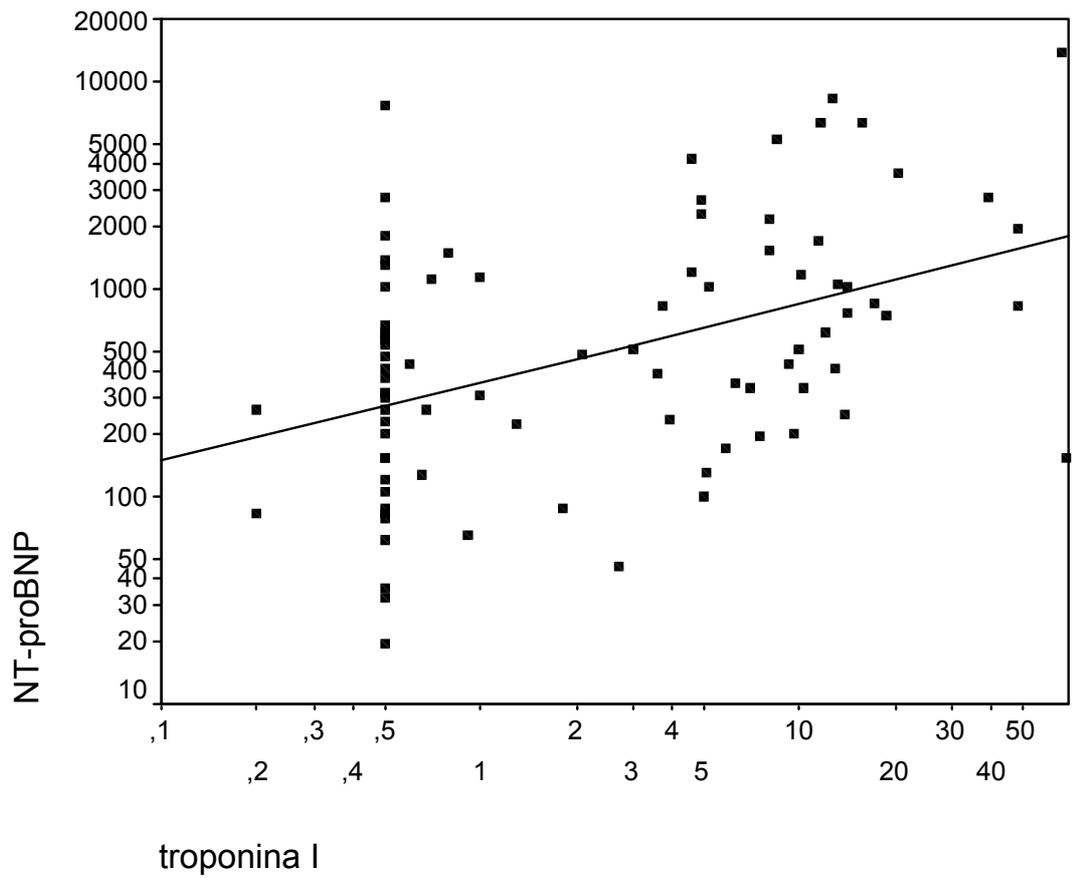


GRÁFICO 3 - Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e a troponina I
($r_s=0,425$, $p<0,001$).

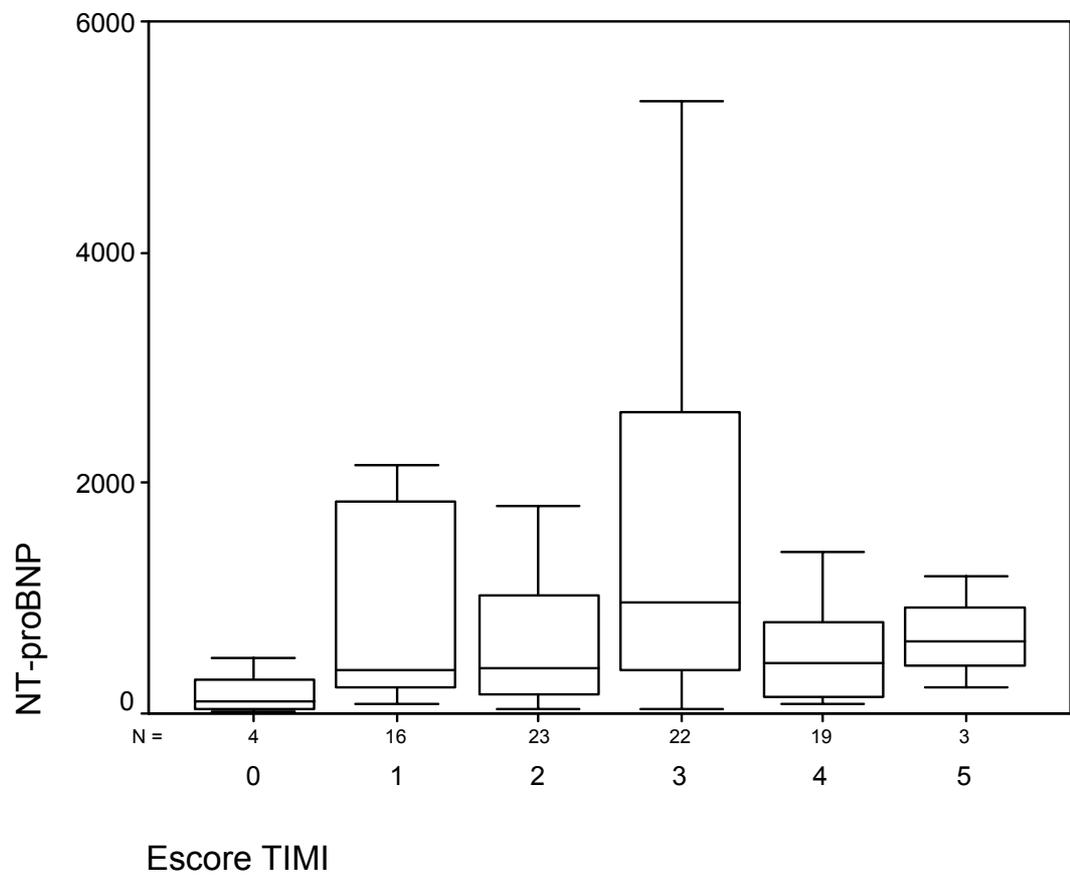


GRÁFICO 4 - Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e o escore de risco TIMI ($r_s=0,082$, $p=0,44$).

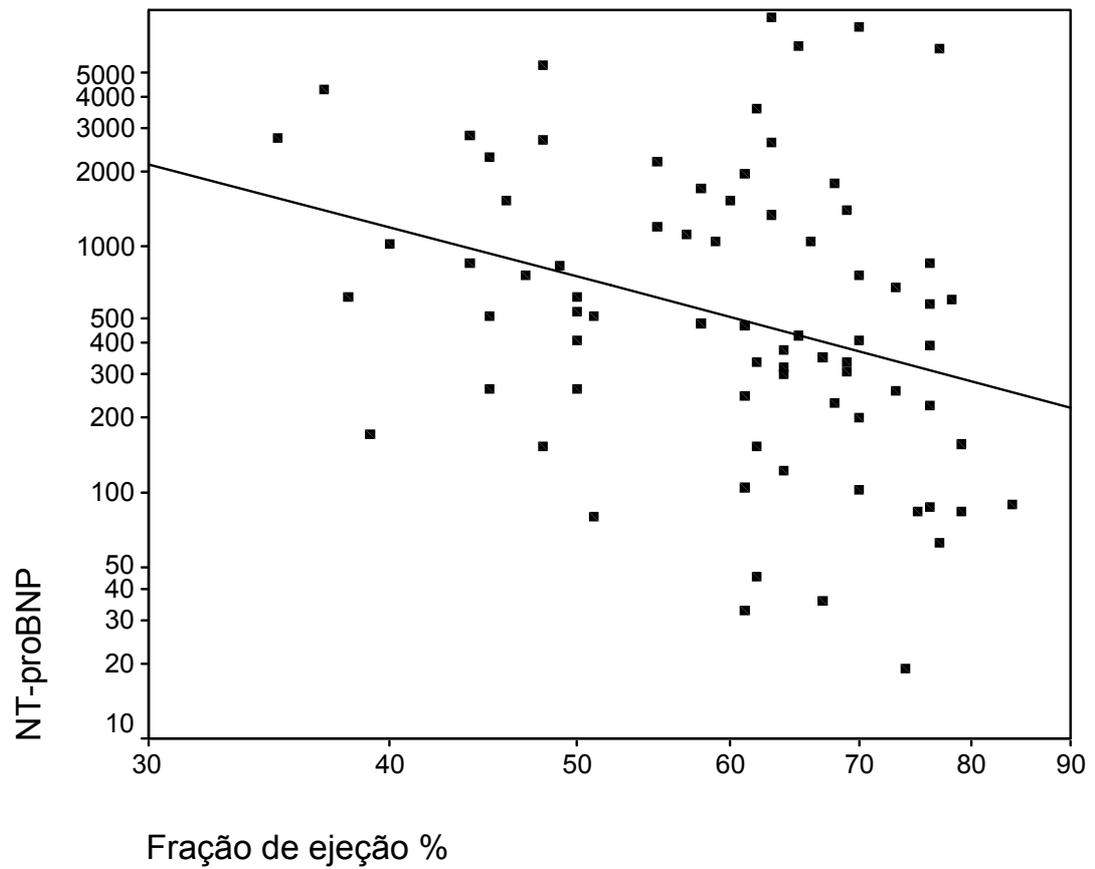


GRÁFICO 5 - Correlação entre o logaritmo do NT-proBNP e a fração de ejeção %
($r_s = -0,345$, $p = 0,002$).

6 DISCUSSÃO

Pacientes com SCA constituem um grupo heterogêneo com diferenças na fisiopatologia, na apresentação clínica e no risco de eventos adversos. De um lado desse espectro estão aqueles sem necrose miocárdica (AI) e, do outro, os pacientes com dano irreversível do miócito (IAM). Porém, o diagnóstico de SCASEST é dinâmico e dependente do tempo.

Estudos prévios demonstraram que a elevação de BNP e NT-proBNP na SCASEST se associa à mortalidade aumentada em seguimento prolongado após a alta hospitalar (DE LEMOS *et al.*, 2001; OMLAND *et al.*, 2002a; JAMES *et al.* 2003; JERNBERG *et al.*, 2003; BAZZINO *et al.*, 2004) e ao maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (MORROW *et al.*, 2003). Omland *et al.* (2002b) realizaram estudo em pacientes com SCA (IAMEST, IAMSEST e AI), verificando que o NT-proBNP é poderoso indicador de mortalidade a longo prazo. Embora os autores tenham avaliado a FEVE através do ecocardiograma em todos os pacientes, sua associação com os níveis de NT-proBNP não foi considerada em pacientes com SCASEST. A presente pesquisa não procurou associar os níveis de NT-proBNP a eventos cardiovasculares, tendo o seguimento se restringido à internação hospitalar, já que o estudo não foi delineado para definição de prognóstico. Diferentemente das pesquisas citadas anteriormente, na presente excluíram-se durante a seleção pacientes com história de insuficiência cardíaca, para que essa variável não pudesse interferir nos níveis séricos do peptídeo natriurético. Até onde se sabe, esta é a primeira casuística que avalia simultaneamente, em pacientes com SCASEST, a correlação do NT-proBNP com

os marcadores de necrose miocárdica, o escore de risco TIMI e a FEVE durante a internação hospitalar.

Neste estudo, a seleção dos pacientes foi norteadada por critérios diagnósticos objetivos, baseados nas diretrizes de Braunwald *et al.* (2002) para AI e no consenso de Alpert *et al.* (2000) para IAMSEST, excluindo-se aqueles com dor torácica de causa não isquêmica. Deste modo, procurou-se estudar pacientes com isquemia ou dano miocárdico agudo que apresentassem elevação acima dos valores de referência dos marcadores de necrose, independentemente da presença de alterações eletrocardiográficas. Entretanto, tal rigor na seleção não tem sido uniforme na literatura sobre o tema. No registro de Hasdai *et al.* (2002), os critérios diagnósticos foram definidos pelos médicos assistentes; no trabalho de Fox *et al.* (2002) para AI, além dos sintomas de isquemia deveria haver, obrigatoriamente, alterações no ECG; e no caso de IAMSEST, a CK-MB foi considerada elevada quando seu valor fosse duas vezes o limite superior ou quando a troponina T ou I fossem positivas. Nos estudos em que se avaliou o valor prognóstico dos níveis de BNP ou NT-proBNP na SCASEST, o critério de seleção dos pacientes foi variável. De Lemos *et al.* (2001) utilizaram para inclusão: a presença de desconforto isquêmico associado a um ou mais dos seguintes critérios: alterações eletrocardiográficas, níveis elevados de marcadores cardíacos, história de DAC ou idade superior a 65 anos em pacientes com diabetes ou doença vascular. Por outro lado, Jernberg *et al.* (2002) incluíram pacientes com história de dor torácica mas também com outros sintomas sugestivos de SCA.

Na presente pesquisa, 41,7% dos pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas (do segmento ST e da onda T) interpretadas como

isquêmicas. As alterações no ECG, principalmente o infradesnívelamento do segmento ST e as alterações da onda T, são indicadores de doença coronariana instável (BERTRAND *et al.*, 2002). A menor frequência de alterações eletrocardiográficas observada neste estudo, quando comparado aos demais, se relaciona ao fato de que, ao contrário de muitos (DE LEMOS *et al.*, 2001; FOX *et al.*, 2002), a presença de alterações ao ECG não foi utilizada como critério de inclusão, estando de acordo com as diretrizes internacionais (BERTRAND *et al.*, 2002; BRAUNWALD *et al.*, 2002).

Em todos os pacientes desta casuística, o tempo entre o início dos sintomas isquêmicos e a coleta da amostra para a dosagem do NT-proBNP foi inferior a 72 horas, embora o intervalo preciso não tenha sido avaliado. Esse intervalo de tempo apresentou grande variação nos estudos publicados, como mostra o QUADRO 4, de forma que o período escolhido para coleta parece ser representativo da elevação dos peptídeos natriuréticos na SCASEST.

QUADRO 4

Tempo entre o início dos sintomas isquêmicos e a coleta da amostra em diferentes estudos clínicos na SCA

Autor	Número de pacientes	Método	Mediana de tempo do início dos sintomas (horas)
De Lemos <i>et al.</i> (2001)	2525 (1698 SCASEST)	BNP	40
Morrow <i>et al.</i> (2003)	1676	BNP	?
Jernberg <i>et al.</i> (2002)	775	NT-proBNP	6
Omland <i>et al.</i> (2002a)	609 (405 SCASEST)	NT-proBNP	> 72
James <i>et al.</i> (2003)	6609	NT-proBNP	9,5
Jernberg <i>et al.</i> (2003)	2019	NT-proBNP	39
Bazzino <i>et al.</i> (2004)	1483	NT-proBNP	3

A disfunção renal e o envelhecimento sabidamente elevam os níveis plasmáticos de NT-proBNP (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004). A idade média dos pacientes estudados neste trabalho foi de 61,15 (\pm 11,38) anos, sendo muito semelhante à observada em outros estudos (FOX *et al.*, 2002; HASDAI *et al.*, 2002; JAMES *et al.*, 2003). Assim, tanto o NT-proBNP como o BNP são influenciados pela função renal (CHENEVIER-GOBEAUX *et al.*, 2005; VICKERY *et al.*, 2005), sendo que os níveis de NT-proBNP são significativamente elevados pelo aumento da creatinina sérica acima de 2,0mg/dl (SYKES *et al.*, 2005). Neste estudo, a função renal foi avaliada por meio de níveis séricos de creatinina com a mediana de 0,9mg/dl (IQ=0,3) e em nenhum paciente esteve acima de 2,0mg/dl. Deste modo, não foi possível atribuir as elevações observadas dos níveis de NT-proBNP na amostra à presença de disfunção renal significativa.

A estratificação de risco é essencial e deve ser realizada de forma dinâmica durante toda a internação hospitalar para orientar a decisão terapêutica e para avaliar o risco de morte, IAM e isquemia recorrente. O escore de risco TIMI é um dos métodos de escolha para a estratificação de risco na SCASEST (ANTMAN *et al.*, 2000). Na avaliação durante a internação hospitalar, o presente estudo mostrou mediana desse escore de 3,0 (IIQ=2,0), não correlacionado com os níveis plasmáticos de NT-proBNP ($r_s=0,082$, $p=0,448$). Embora o modelo do escore de risco TIMI inclua variáveis relacionadas à isquemia e à necrose miocárdica (alterações no ECG, elevação dos marcadores de necrose, história prévia de DAC), que poderiam ter associação com elevação dos níveis de NT-proBNP, primariamente trata-se de índice com valor prognóstico estabelecido. Bazzino *et al.* (2004), em estudo prospectivo de 1483 pacientes com SCASEST, demonstraram que o NT-proBNP tem valor prognóstico adicional em relação ao

escore de risco TIMI e à classificação prognóstica da ACC/AHA na predição do risco de eventos cardiovasculares com 180 dias de seguimento. Entretanto, os autores não relataram a existência ou não de associação entre o NT-proBNP e o escore de risco TIMI, de forma que o presente estudo é, acredita-se, o primeiro a registrar a ausência de correlação observada. Na verdade, a ausência de qualquer associação entre as duas variáveis (GRÁF. 4) sugere que o resultado encontrado não é decorrente de amostra insuficiente para o reconhecimento da possível correlação, mas reflete o fato de que os dois marcadores avaliam aspectos distintos da SCASEST.

O principal achado desta pesquisa foi a existência de correlação positiva entre os níveis de NT-proBNP e os valores dos marcadores de necrose miocárdica em pacientes com IAMSEST de forma independente da FEVE. Bazzino *et al.* (2004) já haviam descrito a existência de correlação entre o NT-proBNP e a troponina T ($r=0,23$, $p=0,01$), assim como uma fraca correlação com a CK-MB ($r=0,07$, $p < 0,001$), mas não avaliaram a FEVE, que sabidamente pode provocar elevação dos níveis dos peptídeos natriuréticos. A presente casuística confirmou a presença de correlação negativa entre os níveis de NT-proBNP e a FEVE ($r_s = - 0,345$, $p=0,002$) e mostrou que a correlação entre o NT-proBNP e os marcadores de necrose miocárdica não foi provocada pela presença de disfunção do ventrículo esquerdo. Na verdade, 86,2% dos pacientes apresentavam FEVE superior a 40% e após uma análise de regressão linear múltipla ($r^2=0,24$, $p < 0,001$), tanto a troponina I ($p=0,002$) como a fração de ejeção ($p=0,017$) se relacionaram aos níveis de NT-proBNP.

A demonstração da existência de elevação significativa de NT-proBNP, independentemente da disfunção do ventrículo esquerdo na SCASEST, tem

importantes conseqüências fisiopatológicas e clínicas. Em modelos experimentais em ratos, verificou-se que a indução de hipóxia do miocárdio estimula a produção de ANP e BNP (TOTH *et al.*, 1994) e que em regiões de infarto do miocárdio e no miocárdio não isquêmico adjacente observam-se rápida indução de expressão do gene do BNP ventricular e produção de BNP (HAMA *et al.*, 1995). No homem, estudos realizados durante ICP demonstraram a elevação de curta duração dos peptídeos natriuréticos que se correlacionaram com o tamanho do território isquêmico (MURAMOTO; HAMADA; HIWADA, 1995; TATEISHI *et al.*, 2000). Adicionalmente, uma associação positiva foi registrada entre a expressão do gene do BNP de biópsias ventriculares e níveis séricos de BNP em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (GOETZE *et al.*, 2003). Assim, tanto a isquemia miocárdica reversível quanto a necrose do miocárdio podem provocar a elevação dos peptídeos natriuréticos tipo B. O presente estudo estende as observações experimentais descritas, demonstrando que na SCASEST a elevação dos níveis de NT-proBNP se relaciona, pelo menos em parte, com a intensidade do dano miocárdico.

Sob o ponto de vista clínico, os achados da presente investigação sugerem que a dosagem dos peptídeos natriuréticos em pacientes com SCASEST pode trazer informações adicionais em relação àquelas obtidas pela mensuração de outros marcadores biológicos (troponina I ou T, CK-MB, proteína C reativa de alta sensibilidade, CD40L), com potencial para melhor definir a quantidade de miocárdio sob risco e orientar a conduta durante a internação hospitalar. Estudos adicionais utilizando métodos de imagem, como a cintilografia miocárdica perfusional e ressonância nuclear magnética, poderiam permitir avaliação mais precisa da correlação entre a área e a localização da isquemia ou

necrose miocárdica na fase aguda da SCASEST e os níveis séricos de BNP e NT-proBNP.

7 CONCLUSÕES

- Observou-se aumento dos níveis séricos de NT-proBNP em pacientes hospitalizados com SCASEST; a elevação foi mais significativa nos pacientes com IAMSEST do que naqueles com AI.
- Nos pacientes com SCASEST, a elevação dos níveis de NT-proBNP associou-se ao aumento da troponina I e do pico da CK-MB e à depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas não se correlacionou com o escore de risco TIMI. Em análise multivariada, demonstrou-se que tanto a FEVE como os níveis de troponina I se correlacionam de forma independente com os níveis de NT-proBNP.

REFERÊNCIAS

ALPERT, J.S. *et al.* Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.36, p.959-969, 2000.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Heart and Stroke Statistical Update** (www.americanheart.org), 2005.

ANTMAN, E.M. *et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11 b trial. Dallas: **Circulation**, v.100, p.1593-1601, 1999.

ANTMAN, E.M. *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-st elevation MI. Chicago: **JAMA**, v.284, p.835-842, 2000.

ARAKAWA, N. *et al.* Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. Basel: **Cardiology**, v.85, p.334-340, 1994.

BAZZINO, O. *et al.* Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. London: **Euro Heart J**, v.25, p.859-866, 2004.

BERTRAND, M.E. *et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of Task Force of the European Society of Cardiology. London: **Euro Heart J**, v.23, p.1809-1840, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **DATASUS**, 2005 (www.datasus.gov.br).

BRAUNWALD, E. Unstable angina: a classification. Dallas: **Circulation**, v.80, p.410-414, 1989.

BRAUNWALD, E. Unstable angina: an etiologic approach to management. Dallas: **Circulation**, v.98, p.2219-2222, 1998.

BRAUNWALD, E. *et al.* ACC/AHA Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). **ACC/AHA Practice Guidelines**. (www.acc.org), 2002.

CAMPEAU, L. Grading of angina pectoris (letter). Dallas: **Circulation**, v.54, p.522-523, 1976.

CANNON, C.P. *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein iib/iiia inhibitor tirofiban. Boston: **N Eng J Med**, v.344, p.1879-1887, 2001.

CANNON, C.P.; BRAUNWALD, E. Unstable angina and non-st elevation myocardial infarction. *In*: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia: WB Saunders, p.1243-1279. 2005.

CHENEVIER-GOBEAUX C, *et al.* Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in Emergency Departament: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). Copenhagen: **Clin Chim Acta**, v.361, p.167-175, 2005.

COHEN M, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin for unstable coronary artery disease. Boston: **N Eng J Med**, v.337: p.447-452, 1997.

CURRIE, P.L. *et al.* Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.6, p.750-756, 1985.

DARBAR, D. *et al.* Diagnostic value of b-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Bethesda: **Am J Cardiol**, v.78, p.284-287, 1996.

DE BOLD, A.J. *et al.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Oxford: **Life Sci**, v.28, p.89-94, 1981.

DE LEMOS, J.A. *et al.* The prognostic value of b-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Boston: **N Eng J Med**, v.345: p.1014-1021, 2001.

DE LEMOS, J.A.; MCGUIRE, D K; DRAZNER. M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. London: **Lancet**, v.362, p. 316-322, 2003.

FOX, K.A.A. *et al.* Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). London: **Euro Heart J**, v.23, p.1177-1189, 2002.

FRANÇA, J.L. *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. 7ed. Belo Horizonte: UFMG, 2004, 240p.

GALVANI, M.; FERRINI, D.; OTTANI, F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. London: **The Euro J Heart Failure**, v.6, p.327-333, 2004.

GOETZE, J.P. *et al.* Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. Bethesda: **The FASEB J**, v.17, p.1105-1107, 2003.

HALL, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. London: **The Euro J Heart Fail**, v.6, p.257-260, 2004.

HAMA, N. *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Dallas: **Circulation**, v.92, p.1558-1564, 1995.

HANSSON, G.K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. Boston: **N Engl J Med**, v.352, p.1685-1695, 2005.

HASDAI, D. *et al.* A prospective survey of characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). London: **Euro Heart J**, v.23, p.1190-1201, 2002.

HORIO, T. *et al.* Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. Durbam: **Am Heart J**, v.126: 293-99, 1993.

JAMES, S.K. *et al.* N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Other 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. Dallas: **Circulation**, v.108, p.275-281, 2003.

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. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.40, p.437-435, 2002.

JERNBERG, T. *et al.* N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Relation to Inflammation, Myocardial Necrosis, and Effect of Invasive Strategy in Unstable Coronary Artery Disease. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.42, p.1909-11916, 2003.

JERNBERG, T. *et al.* Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. London: **Euro Heart J**, v.25, p.1486-1493, 2004.

KIKUTA, K. *et al.* Increase plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Durbam: **Am Heart J**, v.132, p.101-107, 1996.

KRAGELUND, C. *et al.* N-Terminal pro-b-type natriuretic peptide and long term mortality in stable coronary heart disease. Boston: **N Eng J Med**, v.352, p.666-675, 2005.

KYRIAKIDES, Z.S. *et al.* Brain natriuretic peptide increase acutely and much more prominently than natriuretic peptide during coronary angioplasty. Philadelphia: **Clin Cardiol**, v.23, p.285-288, 2000.

LEVIN, E.R.; GARDNER, D.G.; SAMSON, W.K. Natriuretic Peptides. Boston: **N Eng J Med**, v.339, p.321-328, 1998.

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. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.41, p.1264-1271, 2003.

MUELLER, C. *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. Boston: **N Eng J Med**, v.350, p.647-654, 2004.

MUNAGALA, V.K.; BURNETT, J.C.; REDFIELD, M.M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Philadelphia: **Curr Probl Cardiol**, v.29, p.707-769, 2004.

MURAMOTO, K.; HAMADA, M.; HIWADA, K. Increase secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Oxford: **Clin Science**, v.88, p.551-556, 1995.

NAGAYA, N. *et al.* Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Durban: **Am Heart J**, v.135, p.21-28, 1998.

OMLAND, T. *et al.* Prognostic value of n-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Bethesda: **The Am J Cardiol**, v.89, p.463-465, 2002a.

OMLAND, T. *et al.* N-Terminal pro-b-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Dallas: **Circulation**, v.106, p. 2913-2918, 2002b.

OTTO, C.M. **The practice of clinical echocardiography**. Philadelphia: Saunders, 861p., 1997.

RICHARDS, A.M. *et al.* B-Type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Dallas: **Circulation**, v.107, p.2786-2792, 2003.

SABATINE, M.S.; MORROW, D.A.; ANTMAN, E. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *In*: THÉROUX, P. (Ed.). **Acute coronary syndromes: a companion to Braunwald's disease**. Philadelphia: WB Saunders, p.328-321, 2003.

SAHN, D.J. *et al.* Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Dallas: **Circulation**, v.58, p.1072-1082, 1978.

SCHILLER, N.B. *et al.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. Saint Louis: **J Am Soc Echocardiogr**, v.2, p.358-367, 1989.

SMITH JR, S.C. Acute Coronary Syndromes: national and international dimensions of the problem. *In*: THÉROUX, P. (Ed.). **Acute coronary syndromes:**

a companion to Braunwald's disease. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p.10-13.

SUDOH, T. *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain. London: **Nature**, v.332, p.78-81, 1988.

SWEDBERG, K. *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. London: **Euro Heart J**, v.26, p.1115-1140, 2005.

SYKES, E. *et al.* Analytical relationships among Biosite, Bayer, and Roche methods for BNP and NT-proBNP. Chicago: **Am J Clin Pathol**, v.123, p.584-590, 2005.

TAJIK, A.J. *et al.* Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure, identification and validation. Rochester: **Mayo Clin Proc**, v.53, p.271-303, May.1978.

TALWAR, S. *et al.* Profile of plasma n-terminal proBNP following acute myocardial infarction. London: **Euro Heart J**, v.21, p.1514-1521, 2000.

TATEISHI, J. *et al.* Transient increase in plasma brain (b-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Philadelphia: **Clin Cardiol**, v.23, p.776-780, 2000.

TEI, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. Bethesda: **Am J Cardiol**, n.26, p.135-136, 1996.

TEICHHOLZ, L.E. *et al.* Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Bethesda: **Am J Cardiol**, v.37, p.7-15, 1976.

TOTH, M. *et al.* Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. Galveston: **Am J Physiol**, v.266, p.1572-1580, 1994.

VANDERHEYDEN, M.; BARTUNEK, J.; GOETHALS, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. London: **The Euro J Heart Failure**, v.6, p.261-268, 2004.

VICKERY S. *et al.* B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. New York: **Am J Kidney Dis**, v.46, p.610-620, 2005.

WANG, T.J. *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. Boston: **N Eng J Med**, v.350, p.655-663, 2004.

WHAR, D.W. *et al.* Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. New York: **J Am Coll Cardiol**, v.1, p.863-868, 1983.

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. Copenhagen: **Clin Chim Acta**, v.346, p.119-128, 2004.

YOSHIDA, K. *et al.* Assessment of mitral regurgitation by biplane transesophageal color doppler flow mapping. Dallas: **Circulation**, v.82, n.4, p.1121-1126, 1990.

ANEXOS E APÊNDICE

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE UM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO DA PESQUISA:

“NT-PROBNP EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST”.

NOME DO PESQUISADOR: LUIZ RICARDO DE ATAÍDE CASTRO

LOCAL DA PESQUISA: HOSPITAL SOCOR – AVENIDA DO CONTORNO, 10.500, BELO HORIZONTE, MG, CEP: 30110-140.

INTRODUÇÃO:

ANTES DE ACEITAR PARTICIPAR DESTA PESQUISA, É NECESSÁRIO QUE VOCÊ LEIA E COMPREENDA A EXPLICAÇÃO SOBRE O PROCEDIMENTO PROPOSTO. ESTA DECLARAÇÃO DESCREVE O OBJETIVO, PROCEDIMENTOS, BENEFÍCIOS, RISCOS, DESCONFORTOS E PRECAUÇÕES DO ESTUDO.

OBJETIVO DA PESQUISA:

Avaliar a utilidade de uma única dosagem sangüínea de um hormônio produzido pelo coração, chamado NT-proBNP, para acrescentar aos seus exames realizados de rotina.

RESUMO:

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa porque está internado(a) no CTI (Centro de Tratamento Intensivo) com síndrome coronariana aguda (angina ou infarto), ou seja, uma diminuição da irrigação de sangue e de oxigênio em uma parte do músculo do seu coração. Você está sendo submetido a exames e tratado com medicamentos específicos, de acordo com a rotina do Hospital. Para fazer o seu diagnóstico, são utilizados a história clínica, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma (ultra-som do coração) e exames de laboratório, onde são realizadas dosagens sangüíneas de troponina e CK-MB (creatinofosfoquinase fração MB). O coração, mais especificamente o ventrículo, é capaz de liberar um hormônio na corrente sangüínea chamado peptídeo natriurético (BNP), quando ocorre uma dilatação ou estiramento de suas fibras. Atualmente, há condições de fazer uma dosagem desse hormônio no laboratório apenas com uma pequena quantidade de sangue.

PROCEDIMENTO:

A 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 do Hospital, devidamente treinado. O material utilizado é totalmente descartável.

DESCONFORTOS:

A introdução da agulha poderá causar uma discreta dor no local, podendo ou não formar um pequeno hematoma.

BENEFÍCIOS:

Sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico da angina e infarto do miocárdio e, no futuro, melhorar o seu diagnóstico e tratamento.

CONFIDENCIALIDADE:

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 ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Socor.

DESLIGAMENTO DA PESQUISA:

A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou o seu desligamento 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.

CONTATO COM O PESQUISADOR:

Pode ser feito com o Dr. Luiz Ricardo de Ataíde Castro, pelos telefones 33303116 ou 32953355, no Hospital Socor. Caso tenha dúvidas sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Socor no número 33303050.

CONSENTIMENTO:

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 _____

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Nome da 1ª testemunha: _____

Assinatura da 1ª testemunha: _____

Nome da 2ª testemunha: _____

Assinatura da 2ª testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

APÊNDICE A**FORMULÁRIO DE PESQUISA CLÍNICA**

No ___ __

NT-proBNP na Síndrome Coronariana Aguda sem supradesnível de ST

NOME DO PACIENTE _____
 SEXO M F
 DATA DE NASCIMENTO ___/___/___ IDADE _____ RAÇA branca negra parda
 ENDEREÇO (rua, avenida, praça, etc) _____ No _____ COMPLEMENTO _____

BAIRRO _____ CIDADE _____ ESTADO _____ CEP _____

TEL (____) _____ CELULAR _____ E-MAIL _____

DATA DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR ___/___/___ HORA ____:____

DATA DA INTERNAÇÃO NO

CTI ___/___/___ HORA ____:____ REGISTRO _____

PROCEDÊNCIA:

PRONTO-SOCORRO UNIDADE DE INTERNAÇÃO OUTRO HOSPITAL OUTRO
 O PACIENTE PREENCHE OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO? SIM NÃO

DATA DA INCLUSÃO NA PESQUISA ___/___/___ HORA ____:____

ASSINOU TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO? SIM NÃO

DADOS DEMOGRÁFICOS:

	Sim	Não		Sim	Não
TABAGISTA ATUAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HIST. FAMILIAR DE DAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSUF. VASCULAR PERIFÉRICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DOENÇA VASC. CEREBRAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANGIOPLASTIA COR. PRÉVIA (___/___/___)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DISLIPIDEMIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIABETE MELITO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CRVM PRÉVIA (___/___/___)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIPERTENSÃO ARTERIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IAM PRÉVIO (___/___/___)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANGINA ESTÁVEL (CCS:___)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

MEDICAMENTOS EM USO PRÉVIO À INTERNAÇÃO HOSPITALAR:

	Sim	Não		Sim	Não
AAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ANTAGONISTA DE CÁLCIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TICLOPIDINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	BLOQUEADOR ATII	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLOPIDOGREL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ESTATINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NITRATO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FIBRATO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIURÉTICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	INSULINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIGOXINA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HIPOGLICEMIANTE ORAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INIBIDOR DA ECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	REPOSIÇÃO HORMONAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BETABLOQUEADOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ANTICOAGULANTE ORAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DADOS DA ADMISSÃO:

DATA E HORA DO INÍCIO DA DOR: ____/____/____ (____:____)

PA: ____/____ mmHg FC: ____ bpm

ELETROCARDIOGRAMA NA ADMISSÃO:

RS DLN FA ESV ESSV BRE BRD ADRV

INATIVIDADE ELÉTRICA INFERIOR ISQ. SUBEPICÁRDICA INFERIOR
ÂNTERO-SEPTAL ÂNTERO-SEPTAL
ANTERIOR ANTERIOR
LATERAL LATERAL
LATERAL-ALTA LATERAL-ALTA

INFRA ST INFERIOR SUPRA ST INFERIOR
ÂNTERO-SEPTAL (dinâmico) ÂNTERO-SEPTAL
ANTERIOR ANTERIOR
LATERAL LATERAL
LATERAL-ALTA LATERAL-ALTA

CURVA ENZIMÁTICA:

EXAMES ADMISSÃO:

	CPK-MB (UI/L)	CPK TOTAL (UI/L)		
1ª AMOSTRA / / (:)			HB	g/L
2ª AMOSTRA / / (:)			URÉIA	MG
3ª AMOSTRA / / (:)			CREAT	MG

COLEST. TOTAL (mg/L)	HDL (mg/L)	LDL (mg/L)	TRIGL (mg/L)

1ª TROPONINA I: ____ ng/ml (data coleta: ____/____/____ hora coleta:(____:____))

2ª TROPONINA I: ____ ng/ml (data coleta: ____/____/____ hora coleta:(____:____))

BNP: ____ pg/ml (data coleta: ____/____/____ hora coleta:(____:____))

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO:

SCORE TIMI:

BAIXO RISCO(0-2 pontos) RISCO INTERMEDIÁRIO(3-4 pontos) ALTO RISCO(5-7 pontos)

CRITÉRIOS	PONTOS
IDADE ≥ 65 ANOS	1
ELEVAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS	1
DESVIO DO SEGMENTO ST	1
USO DE AAS NOS ÚLTIMOS 7 DIAS	1
≥ 3 FATORES DE RISCO PARA DAC*	1
DAC CONHECIDA (estenose coronária ≥ 50%)	1
ANGINA GRAVE RECENTE (> 2 eventos últimas 24h)	1

*hipertensão, hipercolesterolemia, diabete, tabagismo, hist. familiar p/ DAC

EVOLUÇÃO DO PACIENTE NO CTI:

	Sim	Não		Sim	Não
ANGINA REFRÁTÁRIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TAQUI. SUPRA.SUSTENTADA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EDEMA PULMONAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CHOQUE CARDIOGÊNICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IAM COM SUPRA ST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	AVC ISQUÊMICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAQUI. VENTRIC.SUSTENTADA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	AVC HEMORRÁGICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FIBRILAÇÃO ATRIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SANGRAMENTOS MAIORES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARADA CARDIORRESP.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ÓBITO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MEDICAÇÃO USADA DURANTE INTERNAÇÃO NO CTI:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> NITRATO EV | <input type="checkbox"/> BETABLOQUEADOR EV |
| <input type="checkbox"/> HEPARINA NÃO FRACIONADA | <input type="checkbox"/> HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR |
| <input type="checkbox"/> AAS | <input type="checkbox"/> CLOPIDOGREL |
| <input type="checkbox"/> DIURÉTICO EV | <input type="checkbox"/> INIBIDOR GPIIb/IIIa |
| <input type="checkbox"/> TICLOPIDINA | <input type="checkbox"/> ESTATINA |
| <input type="checkbox"/> FIBRATO | <input type="checkbox"/> ANTAGONISTA DA CÁLCIO |
| <input type="checkbox"/> NITRATO VO | <input type="checkbox"/> BETABLOQUEADOR VO |
| <input type="checkbox"/> INIBIDOR ECA | <input type="checkbox"/> BLOQUEADOR ATII |

PROCEDIMENTOS REALIZADOS NO CTI:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ECOCARDIOGRAMA | <input type="checkbox"/> CATETER DE SWAN-GANZ |
| <input type="checkbox"/> BALÃO INTRA-AÓRTICO | <input type="checkbox"/> PIA |
| <input type="checkbox"/> MARCAPASSO | <input type="checkbox"/> VENTILAÇÃO MECÂNICA |

ECOCARDIOGRAMA:

AE: _____ VEs: _____ VEd: _____ SIV: _____ PP: _____ FE: _____ %

ALTERAÇÃO SEGMENTAR DA CONTRATILIDADE –

HIPOCINESIA: _____

ACINESIA: _____

DISCINESIA: _____

RDA: SIM NÃO

OUTRAS ALTERAÇÕES: _____

PACIENTE FOI SUBMETIDO À CINEANGIOCORONARIOGRAFIA DURANTE A INTERNAÇÃO NO CTI? SIM NÃO

SE SIM, FOI REALIZADA ANGIOPLASTIA NA LESÃO CULPADA? SIM NÃO

FOI REALIZADO IMPLANTE DE STENT? SIM NÃO

RECEBEU INIBIDOR GPIIb/IIIa DURANTE O PROCEDIMENTO? SIM NÃO

TEVE ÓBITO RELACIONADO AO PROCEDIMENTO? SIM NÃO

PACIENTE FOI SUBMETIDO À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO NO CTI?
SIM NÃO

TEVE ÓBITO RELACIONADO AO PROCEDIMENTO? SIM NÃO

DATA ALTA CTI: ____/____/____ TEMPO INT. CTI: ____DIAS

EVOLUÇÃO DO PACIENTE APÓS A ALTA DO CTI ATÉ A ALTA HOSPITALAR:

DATA DA ALTA HOSPITALAR: ____/____/____ TEMPO INT. HOSP.: ____DIAS

PACIENTE FOI SUBMETIDO À CINEANGIOCORONARIOGRAFIA DURANTE ESSE PERÍODO?
SIM NÃO

SE SIM, FOI REALIZADA ANGIOPLASTIA NA LESÃO CULPADA? SIM NÃO

FOI REALIZADO IMPLANTE DE *STENT*? SIM NÃO

RECEBEU INIBIDOR GPIIb/IIIa DURANTE O PROCEDIMENTO? SIM NÃO

PACIENTE FOI SUBMETIDO À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO NESSE PERÍODO?
SIM NÃO

OUTRAS COMPLICAÇÕES DURANTE ESSE PERÍODO:

ANGINA RECORRENTE SIM NÃO PARADA CARDIOR. SIM NÃO

IAM COM SUPRA ST SIM NÃO EDEMA PULMONAR SIM NÃO

ÓBITO SIM NÃO

RESULTADOS:

ANGINA INSTÁVEL IAM NÃO Q

PROVA FUNCIONAL:

TESTE ERGOMÉTRICO

POSITIVO PARA ISQUEMIA SIM NÃO OUTROS
 DADOS _____

CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA PERFUSIONAL

POSITIVO PARA ISQUEMIA SIM NÃO FE: ____%OUTROS
 DADOS _____

ECOSTRESS

POSITIVO PARA ISQUEMIA SIM NÃO OUTROS
 DADOS _____

CATETERISMO CARDÍACO:

TCE DA CX CD DI DD DISFUNÇÃO VE: () DISCRETA () MOD () GRAVE
 GRAVE () () () () () () () () () FUNÇÃO VE NORMAL
 MOD. () () () () () () () () () CAT NORMAL
 OCLUSÃO () () () () () () () () () CORONÁRIAS COM LESÕES
 DISCRETAS
 CIRCULAÇÃO COLATERAL: () NÃO () SIM

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Nina C. Mendonça

C355c Castro, Luiz Ricardo de Ataíde.
Correlação dos níveis de NT-proBNP com CK-MB, troponina I, escore de risco TIMI e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST [manuscrito] / Luiz Ricardo de Ataíde Castro. – 2005.
91 f., enc.:9 ill.; 29 cm.

Orientador : Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Área de concentração: Clínica Médica.

Bibliografia: f. 77-82.

Anexos: f. 83-91.

I. Peptídeos natriuréticos – Teses. 2. Infarto do miocárdio – Teses. 3. Síndrome – Teses. 4. Angina instável – Teses.
I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG300