Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Alexandre Vaz Scotti

Valor prognóstico do peptídeo natriurético do tipo b na Síndrome Coronariana Aguda de alto risco

Rio de Janeiro
2009

Alexandre Vaz Scotti

Valor prognóstico do peptídeo natriurético do tipo b na Síndrome Coronariana Aguda de alto risco

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador Prof. Dr. Denílson Campos de Albuquerque

Co-orientador: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Rio de Janeiro

2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

S426 Scotti, Alexandre Vaz.
Valor prognóstico do peptídeo natriurético do tipo B na síndrome coronariana aguda de alto risco / Alexandre Vaz Scotti. - 2009.
55 f. : il.

Orientador: Denílson Campos de Albuquerque.
Co-orientador: Bernardo Rangel Tura.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Síndrome Coronariana Aguda - Teses. 2. Prognóstico - Teses. 3. Peptídeos natriuréticos - Teses. I. Albuquerque, Denílson Campos de. II. Tura, Bernardo Rangel. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Alexandre Vaz Scotti

Valor prognóstico do peptídeo natriurético do tipo b na Síndrome coronariana aguda de alto risco

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 15 de dezembro de 2009.

Orientador: Prof. Dr. Denílson Campos de Albuquerque

Co-orientador: Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Roberto Esporcatte
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____
Profª. Drª. Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Faculdade de Medicina – UFRJ

_____
Prof. Dr. Ricardo Mourilhe Rocha
Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ

Rio de Janeiro

2009

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Ronaldo e Adélia, cujo amor e persistência são minha luz guia no fim do túnel escuro e meu farol da ilha em noite de turbulenta tempestade.

À minha irmã, Drª. Juliana Vaz Scotti, meu amor, minha vida.

À minha avó Luiza, pela oportunidade de estar com ela.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Denilson Campos Albuquerque** que, além de suas análises científicas, não se contentou em ser um ótimo orientador. Foi um incentivador, um irmão mais velho, um exemplo!

Ao meu co-orientador, **Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura** que, além de suas precisas análises estatísticas, teve uma comovente disponibilidade para esta pesquisa além de inigualável bom humor.

Ao **Prof. Dr. Francisco Mannes Albanesi Filho** e ao **Prof. Dr. Roberto Esporcatte** pela valiosa colaboração e valiosos conselhos durante a realização do estudo.

À **Profa. Maria Lucia Brandão** pelo apoio, persistência e dedicação a este trabalho.

Ao meu paciente e amigo, **Luis Cláudio Martins da Silva** (in memoriam) por toda a confiança em meu trabalho e por ter me mostrado o real sentido desta vida.

Ao meu novo amor, **Drª. Clarice Teixeira Mercante** por toda a paciência, carinho e atenção durante as etapas decisivas desta pesquisa.

Ao meu querido **Prof. Dr. Cantídio Drumond Neto**, por toda a persistência e apoio durante a minha residência médica.

Ao meu amigo e professor, **Dr. Marcelo Montera**, por todos os ensinamentos e por despertar o meu interesse no estudo da insuficiência cardíaca.

Ao meu amigo (irmão mais velho por opção), **Dr. Maurício Forneiro**, por toda a confiança em meu trabalho e apoio em minha vida profissional.

À **Direção do Hospital Copa D'Or** pelo apoio durante a realização da Pesquisa.

Aos **funcionários do laboratório do Hospital Copa D'Or** pela paciência e atenção com as coletas.

Ao **Dr. Álvaro Pontes** e aos amigos da **Unidade Cardiointensiva do Hospital Copa D'Or** pela ajuda durante a coleta de dados.

Aos **amigos da rotina da Unidade Cardiointensiva do Hospital São Lucas** pela oportunidade de crescimento e profundo conhecimento do ser humano.

Ao meu amigo e professor **Dr. Marcos Baptista** por todo conhecimento prático e sincera amizade.

Ao **Dr. Edson Magalhães Nunes** por todo aprendizado e oportunidade.

Ao **GEID, Grupo Espírita Irmãos Demétrios**, por todo exemplo de amor ao próximo, seriedade e norte em minha vida.

Aos meus grandes amigos **Dr. Maximiliano Dutra** e **Dra. Ana Amaral Ferreira**, pela oportunidade de caminharmos juntos em momentos difíceis de minha vida.

Ao meu querido amigo **Dr. José Espírito**, por fazer dos nossos dias de árduo trabalho, uma grande alegria.

Às **enfermeiras e técnicas de enfermagem** do **CTI do Hospital Santa Maria Madalena**, pelo carinho e receptividade ao meu trabalho.

A todos os **pacientes e familiares** que de boa vontade nos permitiram utilizar os seus dados clínicos na realização desta pesquisa.

RESUMO

SCOTTI, Alexandre Vaz. *Valor Prognóstico do Peptídeo Natriurético Tipo B na Síndrome Coronariana Aguda de Alto Risco*. 2009. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Fundamento: O BNP tem sido apontado como ótimo marcador de disfunção ventricular esquerda na sala de emergência. O poder de complementar informação prognóstica aos pacientes com SCA ainda não está bem estabelecido. **Objetivos**: Analisar a contribuição do BNP no prognóstico a longo prazo de pacientes com SCASSST. A partir dos resultados obtidos, verificar a associação dos níveis séricos do BNP com o TIMI RISK escore e com a área de miocárdio sob risco isquêmico. **Métodos**: Foram avaliados 46 pacientes consecutivos portadores de SCASSST, discriminados por troponina I positiva (valor >0,5ng/ml), admitidos no período de maio/2003 a janeiro/2004, e acompanhados por um período de seguimento de 48 meses. O estudo foi completado por 40 pacientes. A análise do BNP de admissão e após 96 horas foi realizada pelo teste não paramétrico de Wilcoxon com intervalo de confiança de 95%. Um valor de $p<0,05$ foi considerado significante. Utilizou-se a curva ROC para analisar a acurácia do BNP de 96 horas como preditor de morte, além de definir o ponto de corte. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar as frequências das características clínicas, eletrocardiográficas e bioquímicas. Para avaliar um possível fator de confusão entre o BNP de 96 horas, idade e desfecho, usou-se a análise de regressão logística. **Resultados**: Houve uma elevação do BNP entre a admissão e 96 horas (mediana de 148 vs. 267 $p=0,04$). Ocorreram 13 óbitos no período de seguimento. Utilizando o valor de corte do BNP de 96 horas de 300pg/ml como preditor de morte, observou-se sensibilidade de 92,3%, especificidade de 77,8%, valor preditivo positivo de 66,7% e valor preditivo negativo de 95,5%. A área sob a curva ROC foi de 0,93. Diferenças significativas não foram observadas nas características clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas entre sobreviventes e não sobreviventes. Observou-se nítida associação entre o BNP de 96 horas com a pontuação do TIMI RISK escore. Verificou-se também a relação entre o incremento do BNP, admissão e 96 horas, e a anatomia coronariana no grupo com extensa área do miocárdio sob risco isquêmico ($p=0,021$). **Conclusões**: A elevação do BNP após 96 horas da admissão está associada a uma população com maior área de miocárdio sob risco isquêmico. Os resultados Indicam que o maior incremento entre o BNP de admissão e após 96 horas está associado à maior gravidade e extensão de miocárdio sob risco isquêmico. Tal fato poderia explicar a relação entre BNP elevado com a pontuação do TIMI RISK escore. Análise do BNP obtido após 96 horas de evento isquêmico é uma importante ferramenta na estratificação de risco de morte a longo prazo na SCASSST.

Palavras-chave: BNP, SCA, Prognóstico

ABSTRACT

Background: BNP has been considered an excellent marker of left ventricular dysfunction in the emergency room. However, its ability to provide prognostic information on patients with acute coronary syndrome has not been well established. **Objectives**: To assess the contribution of BNP to predict the long-term prognosis of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). In addition, to assess the association of BNP serum levels with TIMI risk score and with jeopardized myocardial area. **Methods**: The study comprised 46 consecutive patients with NSTEMI, discriminated by positive troponin I (>0.5ng/mL), admitted from May 2003 to January 2004, and followed up for 48 months. Forty patients completed the study. The BNP levels at admission and 96 hours after that were analyzed by using the non parametric Wilcoxon test with 95% confidence interval. A p value <0.05 was considered significant. The ROC curve was used to assess the accuracy of the 96-hour BNP as a predictor of death, in addition to defining the cutoff point. The Pearson chi-square test was used to compare the frequencies of clinical, electrocardiographic, and biochemical characteristics. Logistic regression analysis was used to assess a possible confounding factor between 96-hour BNP, age, and outcome. **Results**: An elevation in BNP was observed between admission and 96 hours after that (median of 148 vs. 267, respectively; p=0.04). Thirteen patients died during follow-up. By using the 96-hour BNP cutoff point of 300pg/mL as a predictor of death, the following were observed: sensitivity of 92.3%, specificity of 77.8%, positive predictive value of 66.7%, and negative predictive value of 95.5%. The area under the ROC curve was 0.93. Significant differences were not observed in clinical, electrocardiographic, and angiographic characteristics between survivors and non-survivors. A clear association of 96-hour BNP with TIMI risk score was observed. A relation between BNP increase, both at admission and after 96 hours, and coronary anatomy was observed in the group with an extensive jeopardized myocardial area (p=0.021). **Conclusions**: The increase in BNP 96 hours after admission is associated with a larger jeopardized myocardial area. The results indicate that the greater increase in BNP 96 hours after admission is associated with greater severity and extension of the jeopardized myocardium. That fact could explain the relation between increased BNP and TIMI risk score. Assessing BNP 96 hours after an ischemic event is an important tool to stratify the long-term risk of death in NSTEMI.

Keywords: BNP, ACS, Prognosis, NSTEMI

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Óbitos por doença isquêmica do coração por regiões brasileiras entre 1996 e 2006 8

Tabela 2 Taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração por regiões brasileiras do período de 1996 a 2006 8

Tabela 3 Taxa de mortalidade por IAM por regiões brasileiras do período de janeiro de 2008 a julho de 2009 9

Tabela 4 Valor total do custo do IAM por regiões brasileiras do período de julho de 2008 a julho de 2009 9

Tabela 5 Características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas da população amostral 21

Tabela 6 Distribuição do acometimento coronariano relacionado ao evento isquêmico 22

Tabela 7 Alterações eletrocardiográficas/laboratoriais de acordo com o TIMI RISK escore 23

Tabela 8 Valor de mediana do BNP na admissão e em 96h, segundo o TIMI RISK escore 23

Tabela 9 Alteração no ECG e no ecocardiograma e sua associação com miocárdio sob risco 25

Tabela 10 Características clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas no grupo de não sobreviventes e de sobreviventes 27

Tabela 11 Regressão logística entre idade, BNP 96h e desfecho 28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 TIMI RISK escore 18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Perfil de risco da população pelo TIMI RISK escore 22

Figura 2 Curva de associação entre o TIMI RISK escore e o BNP 96h 24

Figura 3 População amostral (%) segundo a presença de miocárdio sob risco isquêmico 24

Figura 4 BNP de admissão e 96h na população 25 25

Figura 5 BNP de admissão e BNP 96h nos pacientes com extensa área do miocárdio sob risco isquêmico 26

Figura 6 Curva ROC do BNP de 96 horas no seguimento de 48 meses 27

Figura 7 Curva ROC do BNP de admissão no seguimento de 48 meses 28

Figura 8 Análise do BNP>300pg/ml vs. evento em 48 meses 29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Aminoácido
ATC	Angioplastia transluminal percutânea
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
CD40/CD40 L	Sistema CD 40 ligante
CID	Código Internacional de Doenças
CX	Artéria coronária circunflexa esquerda
DA	Artéria coronária descendente anterior
DAC	Doença arterial coronariana
DCBV	Doença cerebrovascular
DIC	Doença isquêmica do coração
DM	Diabetes mellitus
EMI	Extensão de miocárdio isquêmico
ECG	Eletrocardiograma
HPP	História patológica pregressa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
I-CAM	Molécula de adesão intercelular
IL-1	Interleucina-1
IL-3	Interleucina-3
IL-4	Interleucina-4
IMC	Índice de massa corporal
IVE	Insuficiência ventricular esquerda
MPO	Mieloperoxidases
MAC-1	Sistema integrina
MCP-1	Proteínas quimiotáxicas para monócitos
NT pró-BNP	Porção aminoterminal do pró-hormônio
PDGF	fator de crescimento derivado do endotélio
RVM	Revascularização do miocárdio
ROS	Radicais livres de oxigênio
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCASSST	Síndrome coronariana aguda sem supra do segmento ST
SCACSST	Síndrome coronariana aguda com supra do segmento ST

sCD40L	Forma solúvel do CD40 ligante
SUS	Sistema Único de Saúde
TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
Tr	Tronco de coronária esquerda
UDT	Unidade de Dor Torácica
V-CAM	Molécula de adesão intravascular
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	1
1.1	**Revisão de literatura**	4
1.2	**Objetivos**	14
2	**METODOLOGIA**	15
2.1	**Casuística**	16
2.1.1	Seleção dos pacientes	16
2.2	**Procedimentos**	18
2.3	**Análise estatística**	19
3	**RESULTADOS**	20
3.1	**Características da população amostral**	21
3.2	**Acometimento coronariano e evento isquêmico**	21
3.3	**TIMI RISK escore**	22
3.4	**Associação entre o TIMI RISK escore, alterações eletrocardiográficas e laboratoriais**	23
3.5	**TIMI RISK escore vs. BNP**	23
3.6	**Análise da extensa área do miocárdio sob risco isquêmico**	24
3.7	**Análise de isquemia miocárdica**	25
3.8	**Análise dos níveis séricos do BNP de admissão e após 96h**	25
3.9	**Análise do BNP no grupo de pacientes com extensa área do miocárdio sob risco isquêmico**	26
3.10	**Acompanhamento por 4 anos**	26
3.11	**Análise da acurácia do BNP 96h**	27
3.12	**Análise da acurácia do BNP de admissão**	28
3.13	**Análise do risco de morte em 4 anos**	29
4	**DISCUSSÃO**	30
4.1	**Limitações do estudo**	36

5 **CONCLUSÕES** 37

Referências 40

Anexos 49

Capítulo I
Introdução

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 15 milhões de pessoas por ano, nos Estados Unidos e na Europa, apresentam-se nas unidades de emergência com sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda (SCA).[1] A SCA é caracterizada por sua complexidade, apresentando múltiplas causas fisiopatológicas, tais como: ruptura de placa com trombose aguda, obstrução mecânica progressiva, angina instável secundária, inflamação e obstrução dinâmica (vasoespasmo coronariano).[2]

Sendo raro um único mecanismo isolado como fator etiológico, a apresentação clínica pode variar de acordo com a intensidade dos elementos envolvidos, podendo haver benefício com estratégias terapêuticas específicas.[2] Está bem definida na literatura, a realização seriada do eletrocardiograma e da troponina na estratificação de risco inicial dos pacientes com dor torácica.

O ECG é frequentemente insuficiente para o diagnóstico de SCA, já que o infradesnivelamento ou o supradesnivelamento do segmento ST podem ocorrer em outras situações clínicas, tais como: repolarização precoce, distúrbios eletrolíticos, pericardite aguda, hipertrofia ventricular esquerda, tromboembolia pulmonar, síndrome de Brugada, bloqueio de ramo esquerdo.[3] Além disso, pode ocorrer elevação dos marcadores de necrose miocárdica, ou seja, infarto agudo do miocárdio (IAM) na ausência de alterações significativas no ECG.

Durante a década de 1950, observou-se que a liberação de proteínas a partir de miócitos necrosados poderia ser utilizada como marcador de infarto agudo do miocárdio. Posteriormente, observou-se progressiva melhora na sensibilidade e na especificidade desses marcadores bioquímicos. Até que na última década, emergiram convincentes evidências do valor diagnóstico e de direcionamento terapêutico da troponina I e T na SCA.[4]

A troponina é uma proteína única do miócito, sendo um marcador bioquímico específico para o diagnóstico de necrose miocárdica. A elevação do nível sérico da

troponina também indica a presença de trombo intracoronariano e embolização distal com microagregados plaquetários.[5] Sua aferição é de extrema importância para o cardiologista clínico e para o emergencista, por caracterizar uma população de alto risco nos pacientes com SCA, e orientar a intervenção terapêutica para o uso de inibidores da glicoproteína IIB/IIIA e coronariografia precoce.[6,7]

No entanto, a maior limitação da troponina é sua baixa sensibilidade no momento de admissão do paciente,[8] sendo necessário um período de monitoramento para análise seriada, um tempo que varia de acordo com o protocolo de dor torácica de cada unidade de emergência, o que retarda e onera o diagnóstico, podendo ainda representar um impacto negativo na mortalidade do paciente.

Com o objetivo de aprimorar o prognóstico e guiar a intervenção clínica, Antman et al.[9] propuseram a introdução de um escore de pontos, o TIMI RISK escore, em pacientes com SCA. Baseando-se em dados do estudo TIMI 11B, utilizando uma análise multivariada, foram aplicados sete importantes características para estimar morte, ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), isquemia recorrente e necessidade de revascularização de urgência. Os pacientes foram classificados de acordo com o número de pontos em: baixo risco (1→3), intermediário (3→5) e alto risco (5→7). As características aplicadas foram: 1) idade ≥65 anos; 2) coronariopatia prévia; 3) uso regular de aspirina; 4) dois ou mais episódios de angina em 24h; 5) infradesnivelamento de ST ≥1mm no ECG; 6) três ou mais fatores de risco para DAC; 7) troponina ≥0,5ng/ml.[9]

Recentemente estuda-se o potencial da estratégia de múltiplos marcadores na análise da SCA, incluindo além da troponina como indicador de necrose miocárdica, outros elementos como: os peptídeos natriuréticos (BNP e NT pró-BNP) como marcadores de estresse hemodinâmico; a proteína C-reativa titulada como evidência de inflamação e o clearence de creatinina na demonstração de injúria endotelial.[10]

O sinergismo desse conjunto de marcadores representa uma ferramenta útil na compreensão do prognóstico de uma síndrome tão heterogênea.

O poder estatístico na análise de prognóstico do BNP e do NT pró-BNP tem

sido demonstrado na SCASSST, incluindo pacientes sem evidências clínicas de insuficiência ventricular esquerda ou elevação de marcadores de necrose do miocárdio (troponina). A elevação do BNP poderia estar associada à presença de insuficiência ventricular esquerda na SCA; entretanto a forte relação do BNP com a mortalidade precoce e tardia na ausência de falência cardíaca e de elevação da troponina poderia indicar que esse peptídeo evidencia a extensão e gravidade da injúria isquêmica, sem a ocorrência de necrose miocárdica.[11] A hipótese do aumento da síntese e liberação do BNP por isquemia miocárdica seria suportada pela elevação do seu nível sérico, que ocorre após angioplastias coronarianas não complicadas e isquemia induzida pelo exercício.[12]

É interessante observar que, diferente dos tradicionais fatores de risco coronarianos (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, obesidade e herança genética), os biomarcadores de necrose miocárdica (troponina) e de estresse hemodinâmico (BNP) não são estáticos; caracterizam-se pelo seu potencial dinâmico, podendo reclassificar o risco clínico de evento em vários momentos durante a SCA.[10]

Estudos têm demonstrado o potencial do BNP e do NT pró-BNP em adicionar informações complementares aos tradicionais marcadores de isquemia (lesão subendocárdica ou subepicárdica no eletrocardiograma e alterações segmentares no ecocardiograma), e de necrose miocárdica (troponina) na SCA. No entanto, ainda não se observa como consenso nas unidades de emergência, a análise do BNP ou do NT pró-BNP na estratificação de risco na SCA.

Compreendendo a heterogeneidade da SCA e o seu impacto na mortalidade mundial e no Brasil, este estudo busca substrato para sugerir a aplicação de rotina do BNP na estratificação de risco da SCASSST, analisando o poder desse peptídeo no prognóstico a longo prazo de pacientes admitidos com SCASSST de alto risco.

Estuda-se ainda se existe relação do BNP com a extensão de miocárdio isquêmico e a sua associação com o TIMI RISK escore.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

Síndrome coronariana aguda (SCA)

Os primeiros relatos de acometimento aterosclerótico em humanos são provenientes de achados em múmias egípcias, datados de 2600 a.C.[13] A palavra aterosclerose significa a presença de placas no endotélio vascular constituídas histologicamente por ateroma e esclerose. O ateroma (do grego *athre* = mole) é constituído por lipídeos, ocupa o núcleo da placa e tem consistência mole; enquanto a esclerose (do grego *skleros* = duro) tem consistência dura, ocupa a região externa da placa, e é constituída por tecido fibroso.[14]

Virchow et al. (1856) *apud* Fuster et al.[14] já consideravam a aterosclerose como o resultado da lesão endotelial associada à inflamação. No mesmo período, von Rokitansky (1852) *apud* Fuster et al.[14] relacionou o espessamento da íntima como causa da deposição de fibrina. Após um século, French et al. *apud* Fuster et al.[14] relataram a presença de células mononucleares na placa de ateroma, iniciando o conceito da inflamação na fisiopatologia da aterosclerose.

Nos estágios iniciais da formação da placa de ateroma, ocorre o contínuo depósito de partículas de lipoproteína (LDL) na íntima endotelial. Progressivamente, ocorre a modificação do LDL, ou seja, sua oxidação via mieloperoxidases (MPO).[15]

O LDL oxidado causa a ativação de moléculas de adesão (ICAM-1; VCAM-1 e selectinas). Posteriormente ocorre a quimiotaxia e ativação de macrófagos no endotélio. Os macrófagos ativados irão estimular a migração de linfócitos e monócitos. No endotélio, os monócitos tornam se macrófagos e fagocitam as moléculas de LDL oxidadas. Surgem as células espumosas.[15-17]

As células espumosas sofrem modificação no genótipo, levando à transcrição e tradução de citocinas e fatores endoteliais de crescimento (PDGF). As citocinas e PDGF provocam o recrutamento de células musculares lisas para a camada média do endotélio, onde haverá a formação da matrix extracelular da placa. O processo é influenciado pelos conhecidos fatores de risco, tais como: hipertensão arterial, diabetes

mellitus, resistência insulínica, dislipidemia, tabagismo, obesidade e hereditariedade.

Diversas evidências fundamentam o conceito de que a capa fibrótica não é uma estrutura fixa e inerte, mas apresenta importante atividade metabólica, sofrendo um remodelamento dinâmico e contínuo. O equilíbrio entre os processos de síntese e degradação do colágeno da placa, regulados por mediadores inflamatórios, conferem o nível de resistência dessa estrutura e a sua vulnerabilidade. Por exemplo, o interferon gama (IFN-μ) pode inibir a síntese de colágeno intersticial pelas células musculares lisas, que são a principal fonte de proteína da matrix extracelular.

Citocinas pró-inflamatórias são capazes de induzir a expressão de enzimas que degradam constituintes da matrix extracelular arterial, principalmente as metaloproteinases, incluindo as colagenases e gelatinases que atuam nas fibras de colágeno da matrix, reduzindo a resistência da capa fibrótica e, assim, possibilitando a instabilização da placa aterosclerótica.

A densidade de células musculares lisas também influenciam a probabilidade de instabilização da placa. Nos sítios comuns de ruptura - “joelhos” da placa - são observados menor densidade de células musculares lisas. Essas células são a principal fonte de macromoléculas para a matrix extracelular, e sob estímulo inflamatório mediado por citocinas podem sofrer redução na sua densidade por mecanismos de apoptose. Assim, as placas instáveis geralmente apresentam capa fibrótica fina e friável pela menor quantidade de fibras de colágeno.[15-17]

A ruptura expõe o conteúdo lipídico da placa. Nesse momento, a interação entre as propriedades pró-trombóticas e fibrinolíticas endoteliais e sistêmicas definirão a característica e gravidade da oclusão arterial. O contexto inflamatório também atua nessa fase, por exemplo, na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio e na gravidade do vasoespasmo na parede arterial afetada. Assim, a apresentação clínica e hemodinâmica da SCA não depende somente do grau de obstrução, mas também de aspectos qualitativos da placa, influenciados pelo padrão inflamatório.[17-19]

Dessa forma, a inflamação ocupa papel central na fisiopatologia da aterosclerose, atuando em todas as suas fases. O processo inflamatório não somente promove o início e

a progressão do ateroma, mas também contribui decisivamente com a precipitação das complicações tromboembólicas, ocasionando as manifestações clínicas das SCA.[18,19]

A agudização do processo é desencadeado pela ruptura da placa e exposição do seu conteúdo lipídico, gerando a formação do trombo fibrinoplaquetário. Este causa a redução do diâmetro luminal do vaso, que será o substrato fisiopatológico das SCA.[20]

A SCA é constituída por um conjunto de apresentações clínicas, eletrocardiográficas, bioquímicas, ecocardiográficas e angiográficas que vão da angina estável, sem elevação dos marcadores de necrose miocárdica ou alterações eletrocardiográficas, até a SCACSST. Pode-se definir a SCA como: síndrome coronariana aguda sem supra de ST (SCASSST) e síndrome coronariana aguda com supra de ST (SCACSST)[21].

Estudos observacionais sugerem que a SCASSST seja mais frequente em pacientes idosos e com antecedentes de infarto prévio.[22] Do ponto de vista angiográfico, os pacientes com SCASSST apresentam alta incidência de obstrução subtotal na artéria relacionada pelo quadro isquêmico e grande fluxo colateral na zona infartada, enquanto na SCACSST evidencia-se oclusão da artéria e escassez de circulação colateral.[23]

Está bem discutido na literatura que a definição precoce da anatomia e a restauração do fluxo coronariano reduzem a mortalidade dos pacientes com SCA. A troponina é um marcador prognóstico na SCA, em que o nível de seu aumento tem relação com a área de miocárdico acometido por necrose.[24,25]

Recentemente tem sido discutido um receptor transmembrana, membro da superfamília do TNF, o CD40. O CD40 e o seu constituinte solúvel (sCD40L) são moléculas com propriedades pró-trombóticas e pró-inflamatórias. O CD40 é expresso na superfície de células do sistema imunológico, linfócitos T e B, células endoteliais, células musculares lisas e por plaquetas.[26-29] A expressão do CD40 nas células do sistema imunológico estimula a secreção de IL1,IL3,IL4,TNFα e Interferonγ.[28]

Em pacientes com SCA, o nível de sCD40L está associado ao prognóstico. A terapia antiplaquetária e o uso de estatina reduzem consideravelmente a concentração de sCD40L, podendo reduzir a taxa de evento coronariano.[27]

Epidemiologia

No século passado a doença cardiovascular respondeu por menos de 10% de todas as mortes no planeta. No século XX observou-se uma transição epidemiológica, com aumento da expectativa de vida e, consequentemente, modificação nas causas de morte em todo mundo. Atualmente a doença cardiovascular representa 40% das causas de morte nos países desenvolvidos e 28% nos países em desenvolvimento.[30]

Observa-se, entretanto, que a doença cardiovascular está em declínio nos países desenvolvidos e aumentando nos países em desenvolvimento. Estes representam 85% da população mundial, onde a transição epidemiológica foi mais acelerada. Devido às diferenças socioeconômicas, existe maior investimento nas medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento, fato responsável pelo quadro atual.[30]

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, a mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), somente no ano de 2001, ultrapassou os 79000 casos.[31]

A doença isquêmica cardíaca (DIC) e a doença cerebrovascular (DCBV) representam, em conjunto, a principal causa de carga de doenças no Brasil, totalizando 9,6% de anos de vida perdidos ajustados por incapacitação.[32] A DIC e DCBV são consequências do mesmo processo fisiopatológico, atuando em diferentes leitos do sistema vascular. No ano de 2005 representaram quase 1/3 dos óbitos totais e 65% do total de mortes na faixa etária de 30 anos a 69 anos de idade, afetando uma população ainda em atividade laborativa.[33]

As taxas de mortalidade por DIC e DCBV no Estado do Rio de Janeiro diminuíram no período de 1980 a 2007, quando a queda de mortalidade por DCBV ocorreu de forma contínua, enquanto que a mortalidade por DIC sofreu flutuações, com uma tendência real de queda a partir de 1990.[33]

No Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 1999, na população acima de 20 anos de idade, a mortalidade por DIC foi em média 183/100.000 habitantes com redução anual gradual dessa taxa de 4,3/100.000 habitantes.[34]

Analisando-se a Tabela 1, com dados obtidos no Sistema Único de Saúde (SUS)

do Ministério da Saúde, no período de 1996 a 2006, observa-se um progressivo aumento do número de óbitos por DIC, aproximadamente 20%. A região Sudeste apresentou o maior número de óbitos durante o período analisado, enquanto que a região Norte foi a que cursou com o menor número. Existe, porém, uma tendência de elevação do número de óbitos nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste maior do que nas regiões Sul e Sudeste.

Tabela 1
Óbitos por doença isquêmica do coração por regiões brasileiras entre 1996 e 2006

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Total	73.692	73.635	75.790	76.639	78.456	79.428	81.505	83.194	86.791	84.495	90.644
Sudeste	43.419	42.748	42.805	43.394	43.408	43.534	44.199	45.156	46.305	44.281	46.366
Sul	15.472	15.242	16.485	16.592	16.989	16.247	16.515	16.293	16.879	16.091	16.230
Nordeste	9.912	10.618	11.215	11.166	12.148	13.390	14.192	14.705	15.914	17.074	19.976
Centro-oeste	3.189	3.229	3.441	3.494	3.877	4.077	4.432	4.629	17.074	4.858	5.162
Norte	1.700	1.798	1.844	1.993	2.034	2.180	2.411	2.411	2.630	2.641	2.910

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de informação de mortalidade e IBGE

Analisando-se os dados da Tabela 2, observa-se uma progressiva redução na mortalidade por DIC nas regiões Sul e Sudeste, e um preocupante aumento nas demais regiões, principalmente na região Nordeste.

Tabela 2
Taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração por regiões brasileiras do período de 1996 a 2006

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Total	46,9	46,1	46,8	46,7	46,2	46,1	46,7	47,0	47,8	46,1	48,5
Sul	65,8	63,9	68,2	67,9	67,7	63,9	64,2	62,6	63,4	59,7	59,4
Sudeste	64,8	62,8	62,1	62,1	59,9	59,2	59,4	59,9	59,8	56,4	58,3
Centro-Oeste	30,4	30,0	31,3	31,1	33,3	34,3	36,6	37,6	39,6	37,3	38,9
Nordeste	22,1	23,4	24,5	24,1	25,4	27,7	29,1	29,8	31,6	33,5	38,7
Norte	15,1	15,5	15,5	16,4	15,8	16,5	16,0	17,5	18,3	18,0	19,4

Fonte: Ministério da Saúde –Sistema de informação de mortalidade e IBGE

Observando a Tabela 3, constata-se tendência de redução nas taxas de mortalidade das regiões Sul e Sudeste, enquanto nas regiões Norte e Centro-Oeste ainda estão em curva ascendente.

Tabela 3
Taxa de mortalidade por IAM por regiões brasileiras do período de janeiro 2008 a julho 2009

Região	2008	2009	Total
Total	13,67	12,80	13,34
Norte	12,54	15,66	13,70
Nordeste	14,22	12,71	13,61
Sul	14,07	12,43	13,45
Sudeste	13,51	12,74	13,21
Centro-Oeste	12,96	13,25	13,08

IAM=infarto agudo do miocárdio

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de informação de mortalidade e IBGE

Os dados são preocupantes, pois com a transição epidemiológica observa-se o envelhecimento da população e consequente aumento na incidência dos casos de SCA no Brasil, representando aumento do custo e maior demanda de leitos hospitalares.

O problema é grave, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, porque se está distante de oferecer à maioria da população um tratamento de ponta na abordagem das SCA, tais como: uso precoce de clopidogrel,[35] inibidores da glicoproteína IIB/ IIIA[36-38] e estratégia invasiva.[39]

Supõe-se que o Sul e o Sudeste do país, onde estão os estados com maior industrialização, estejam acompanhando a tendência das taxas dos países desenvolvidos.

Conforme dados da Tabela 4, observa-se alto custo da DAC no Brasil. Mantendo se a mesma tendência da última década, progressivo aumento de incidência da DAC, os custos provavelmente irão aumentar na mesma proporção.

Tabela 4
Valor total do custo do IAM por regiões brasileiras no período de julho 2008 a julho 2009

Região	Valor Total (R$)
Total	187.768.458,42
Sudeste	100.46.501,08
Sul	47.231.443,33
Nordeste	24.353.956,52
Centro-Oeste	10.068.600,34
Norte	5.667.957,15

IAM=infarto agudo do miocárdio

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de informação de mortalidade e IBGE

Do ponto de vista econômico é importante analisar os anos de vida perdidos por incapacitação. No Brasil, as doenças cardiovasculares ocasionaram no ano 2000, na população de faixa etária entre 35 anos e 64 anos de idade, um total de 2.121 anos de vida produtiva perdidos por 100.000 habitantes, superando a estatística americana de 1.267/100.000.[40]

No Rio de Janeiro, no período de 1999 a 2003 foram realizadas 5.248 revascularização do miocárdio (RVM), com um custo médio por procedimento de USD2.805,50, atingindo um custo total de USD14,72 milhões.

Comparando com as angioplastias coronarianas, os gastos ainda foram maiores. No mesmo período foram realizadas 8.463 angioplastias transluminais percutâneas (ATC), com um custo médio por procedimento de USD1.791,27, num total de USD15,61 milhões.[34]

É necessário vontade política e econômica, assim como nos países desenvolvidos, atuando de forma racional em programas de prevenção primária, controle da hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, combate ao tabagismo e a obesidade, com base nas diretrizes do *Third Report of the National Cholesterol Education Program*,[41] e ao mesmo tempo atualizar a abordagem terapêutica da rede pública nas SCA.

Peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos foram inicialmente descritos pelo Dr. Adolfo J. de Bold et al. após a observação de que a infusão de tecido atrial em ratos causava potente efeito natriurético.[42] Constituem uma família de três peptídeos: peptídeo natriurético atrial, BNP e o peptídeo natriurético do tipo C.[43]

O BNP é um neuro-hormônio constituído por 32 aminoácidos, sendo sintetizado e secretado predominantemente pelo miocárdio ventricular. É produzido na forma de pró-hormônio, pró-BNP, sendo clivado por peptidases em BNP e NT pró-BNP.[43-45] O estiramento do miócito ventricular é o principal mecanismo responsável pelo aumento sérico dos níveis de BNP.[45-48] Suas ações incluem:

natriurese, vasodilatação, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático.[43-45]

Os níveis séricos de BNP e NT pró-BNP são elevados em doenças e quadros hemodinâmicos que causem estresse na parede miocárdica, tais como: 1) tromboembolia pulmonar;[46] 2) hipertensão arterial pulmonar;[46] 3) doenças cardíacas estruturais, tais com: cardiomiopatia hipertrófica, restritiva;[43,45] 4) valvulopatias aórtica[47] e mitral;[48] 5) cirrose hepática com ascite;[43] 6) insuficiência renal;[43,49] 7) doenças endócrino-metabólicas (hipertireoidismo, hiperaldosteronismo primário, síndrome de Cushing's, síndrome de Addison's).[43,45]

Está bem definido na literatura o importante papel do BNP no diagnóstico diferencial da dispneia de etiologia cardíaca, permitindo uma rápida e precisa intervenção terapêutica.[50-53]

O BNP e o NT pró-BNP são importantes marcadores diagnósticos e prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca.[54-57] Esses neuro-hormônios permitem ainda o monitoramento da intervenção terapêutica durante a internação hospitalar.[56,57]

Em pacientes com SCACSST, independente da presença de disfunção ventricular, observa-se elevação dos níveis séricos do BNP,[58-60] inclusive a associação com o tamanho da área de infarto.[61] Após infarto agudo do miocárdio (IAM), os níveis do BNP aumentam rapidamente, sendo um preditor independente de morte.[62,63] O nível sérico de NT pró-BNP medido dois a quatro dias após o IAM é um preditor independente de fração de ejeção ventricular e sobrevida em dois anos.[64] O NT pró-BNP tem alto valor preditivo negativo para a identificação de pacientes com disfunção ventricular esquerda após IAM.[65] Em pacientes portadores de diabetes mellitus com quadro de IAM, a elevação do NT pró-BNP está associado com mortalidade hospitalar e aumento do risco de choque cardiogênico.[66]

Como a isquemia miocárdica ocasiona disfunção transitória diastólica e sistólica, elevações dos níveis do BNP podem refletir não somente insuficiência ventricular, mas também grave insulto isquêmico do miocárdio.[12] Esse achado poderia mostrar a associação entre a gravidade de lesão isquêmica e a elevação dos níveis de BNP. Em

estudo recente, utilizando o NT pró-BNP, evidenciou-se que o exercício induz imediato aumento dos níveis séricos do NT pró-BNP em pacientes com ou sem DAC.[67]

O BNP e o NT pró-BNP são custo-efetivos, estando fortemente associados à mortalidade e risco de insuficiência cardíaca, em pacientes com SCASSST.[68,69]

Entre os pacientes com SCASSST, níveis elevados de BNP estão relacionados com a gravidade e extensão de lesão coronariana, principalmente acometendo o território de artéria descendente anterior (DA).[70,71]

Em estudo anterior, apresentado no Congresso Brasileiro de Cardiologia em 2005, através de uma análise estratificada, observou-se diferença significativa na elevação do BNP no grupo de pacientes com maior extensão de miocárdio isquêmico (p=0,021), o que não foi observado na população com menor extensão da área (p=0,061).[72]

Em meta-análise recente, o BNP foi preditor de evento arritmogênico, com risco relativo de 2,54 e morte súbita de 3,68, em pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica.[73]

Está bem documentado na literatura a utilidade dos marcadores de necrose do miocárdio, troponina T ou I, na prática clínica, selecionando os pacientes com SCA de alto risco e elegendo este grupo para abordagem terapêutica mais agressiva, como: uso de inibidores de glicoproteína IIB/IIIA,[36-38] clodidogrel[35] e revascularização percutânea precoce.[39] Dessa forma, a análise da atividade neuro-hormonal na SCA através do BNP e do NT pró-BNP poderia ser interessante, uma vez que os pacientes com níveis séricos elevados desses peptídeos natriuréticos apresentam maior risco de morte, reinfarto e progressão para insuficiência cardíaca.[74-76]

Outro estudo recente mostrou, em seguimento de dois anos, que a elevação do NT pró-BNP em pacientes sem sinais e sintomas de insuficiência ventricular esquerda (IVE) após revascularização do miocárdio (RVM) ou episódio de SCA foi associado com aumento de mortalidade.[77]

Também tem sido analisado o poder estatístico do BNP e do NT pró-BNP em pacientes portadores de DAC com baixo risco. Nesse grupo, os peptídeos natriuréticos

forneceram informações prognósticas adicionais aos fatores de risco tradicionais, quanto ao risco de morte e IVE.[78]

Um interessante estudo foi uma análise no grupo do TACTICS-TIMI18, em que ficou bem discriminado o potencial prognóstico do BNP, que foi capaz de adicionar informação à troponina I. O BNP identificou um grupo de alto risco de evento, mortalidade entre pacientes com troponina negativa (*odds ratio* 6,9). Infelizmente não conseguiu definir benefício com a estatégia invasiva.[11]

A análise do BNP e do NT pró-BNP em conjunto com outros marcadores na SCA, tais como: troponina I, PCRt e até um recente marcador de disfunção endotelial, estão sendo propostos em vários estudos.[79-81] Recente publicação mostrou a importância do BNP como marcador de risco de morte precoce e tardio, com risco relativo de 13 e 5,3 respectivamente, em pacientes admitidos com SCASSST.[82] A mortalidade precoce[83] e a longo prazo[84] também foram previamente associadas aos níveis de BNP.

O valor ideal de corte do BNP não está muito claro e depende do objetivo em investigação. Existe um direcionamento de que os valores de corte para o diagnóstico de IVE[54-57] são maiores do que os utilizados para o prognóstico de morte em pacientes com SCA sem evidências de disfunção miocárdica;[82-84] no entanto, ainda não se tem uniformidade de valores na estratificação de risco na SCASSST.

Reconhecendo o heterogêneo grupo de pacientes com SCA e suas diferenças fisiopatológicas, clínicas e prognósticas, seria de grande importância para o cardiologista clínico buscar ferramentas com poder diagnóstico e prognóstico, fornecendo elementos que orientem a escolha da estratégia de intervenção terapêutica mais adequada no momento da admissão hospitalar.

Outro aspecto importante seria a possibilidade de estimar o prognóstico tardio, a necessidade de aderência ao tratamento e controle dos fatores de risco da doença arterial coronariana (DAC), orientando adequadamente o paciente e seus familiares.

Nesse contexto, a contribuição do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) no prognóstico de pacientes com SCA torna-se importante, sendo objeto do presente estudo.

1.2 OBJETIVOS

São objetivos do presente estudo:

Objetivo primário

- Investigar o BNP como marcador prognóstico a longo prazo em pacientes com SCASSST de alto risco.

Objetivos secundários

- Avaliar a associação entre TIMI RISK escore e o valor do BNP.

- Associar a elevação dos níveis séricos do BNP como marcador de extensão de miocárdio isquêmico na SCASSST de alto risco.

Capítulo II
Metodologia

METODOLOGIA

2.1 CASUÍSTICA

A casuística do presente estudo é constituída por 46 pacientes consecutivos com SCASSST de alto risco, admitidos no período de maio 2003 a janeiro 2004 na Unidade de Dor Torácica (UDT) de hospital da rede privada na cidade do Rio de Janeiro.

Durante o acompanhamento, 6 pacientes foram excluídos do estudo: 2 pacientes por óbito durante as primeiras 96 horas de admissão e 4 por não terem realizado a estratificação invasiva, restando, portanto, 40 pacientes para análise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Anexo A) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

2.1.1 Seleção dos Pacientes

Na consulta inicial, na sala de emergência, procedia-se à avaliação dos pacientes considerando-se os critérios de inclusão:

a. Pacientes com SCASSST tendo como critério de alto risco a elevação de troponina I (>0,5ng/ml);[5-7]
b. Pacientes admitidos na UDT e transferidos para a unidade cardiointensiva nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas e acompanhados evolutivamente;
c. Pacientes cujo critério médico fosse a estratificação invasiva nas primeiras 24 horas de internação;
d. Pacientes que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após essa etapa eram solicitados os exames complementares e definida a estratégia terapêutica de seguimento. Nessa etapa procedia-se ao preenchimento da ficha clínica de internação e seguimento ambulatorial (Anexo C).

A SCA foi definida por critérios clínicos, eletrocardiográficos, bioquímicos e ecocardiográficos,[30] a saber:

a. Troponina positiva, valor >0,5ng/ml utilizada como marcador de necrose miocárdica, sendo a sua coleta realizada na admissão e na quarta hora, de acordo com o protocolo de Dor torácica da instituição onde o estudo foi realizado;
b. Critério clínico: dor torácica anginosa ou provavelmente anginosa, caracterizada por sua localização retroesternal ou precordial, podendo ter ou não irradiação cervical, para o dorso ou membro superior esquerdo. O equivalente anginoso, principalmente em pacientes idosos e mulheres, não foi considerado critério de exclusão;[30]
c. Critério eletrocardiográfico: presença de lesão subendocárdica ou isquemia subendocárdica ou subepicárdica no ECG de 12 derivações,[30] realizado na admissão e após quatro horas, de acordo com o protocolo de Dor torácica da instituição onde o estudo foi realizado. O ECG sem alterações compatíveis com isquemia não foi um critério de exclusão. O ECG foi analisado por dois médicos cardiologistas, sendo o resultado confrontado. Em caso de discordância buscava-se consenso após discussão;
d. Critério ecocardiográfico: presença de alteração segmentar, definido por acinesia, hipocinesia ou discinesia.[30] O laudo foi analisado por dois cardiologistas ecocardiografistas, sendo o resultado confrontado. Em caso de discordância buscava-se consenso após discussão. O ecocardiograma sem alterações segmentares não foi um critério de exclusão.

Foram considerados critérios de exclusão:

a. Pacientes com contraindicações a estudo angiográfico ou aqueles cuja opção do seu médico assistente tenha sido o tratamento conservador;
b. Troponina <0,5ng/ml;
c. Óbito antes das primeiras 96 horas da admissão;
d. Presença de doença orovalvar concomitante;
e. Pacientes portadores de insuficiência renal, definida por clearence de creatinina

estimado <50ml/min, calculada através da equação de Cockcroft-Gault;[30]

f. Pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda (FE≤50% pelo Simpson), sintomáticos ou não;

g. Pacientes que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 PROCEDIMENTOS

Coleta das amostras de sangue para avaliação do BNP e da troponina I

A coleta da amostra de sangue para o BNP foi realizada na admissão e após 96 horas da internação hospitalar. Utilizou-se o método de imunofluorescência, Triage da Biosite.

A análise da troponina I foi realizada na admissão e após 4 horas, sendo utilizada a de maior valor, através do método enzimático, *kit* da *Dade Behring,* com o aparelho da *Immulite*.O valor normal de referência foi considerado <0,5ng/ml.

TIMI RISK escore

O valor do TIMI RISK escore[9] foi definido pelo somatório de pontos, de acordo com a história e a apresentação clínica (Quadro 1).

Quadro 1
TIMI RISK escore

História e apresentação clínica	Pontos
Idade ≥ 65 anos	1
Mais de três fatores de risco para DAC	1
Estenose coronariana significativa (estenose coronariana prévia ≥50%), IAM, RVM e ATC prévios	1
Desvio de ST	1
≥ dois episódios de angina em 24 horas	1
Uso de AAS nos últimos 7 dias	1
Elevação dos marcadores de necrose do miocárdio	1
Total de pontos	7

DAC=doença arterial coronariana; IAM=infarto agudo do miocárdio; AAS=ácido acetilsalicílico; RVM=revascularização do miocárdio; ATC=angioplastia transluminal percutânea

Definição de fatores de risco para DAC

Os critérios para os fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e tabagismo estão bem definidos na literatura médica.[41]

Alteração segmentar no ecocardiograma transtorácico

O ecocardiograma transtorácico foi realizado nas primeiras 12 horas de admissão hospitalar em todos os pacientes, de acordo com o protocolo de dor torácica da instituição onde o estudo foi realizado.

Coronariografia

Estratificação invasiva com coronariografia nas primeiras 24 horas da admissão. A análise da artéria coronária relacionada ao evento isquêmico foi efetuada por dois observadores (cardiologista clínico e hemodinamicista). Em caso de discordância buscava-se consenso após revisão do exame.

Critérios para estimar extensa área de miocárdio sob risco isquêmico

Lesão de tronco de coronária esquerda e/ou lesão proximal (≥50%) nas artérias coronárias DA e CX.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o teste de Wilcoxon, com intervalo de confiança de 95%, sendo o valor de $p<0,05$ considerado significativo para análise dos valores de BNP na admissão e após 96 horas.

O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para análise das possíveis características clínicas envolvidas com o desfecho.

A curva ROC foi utilizada para a identificação do melhor ponto de corte do BNP como preditor de eventos adversos. Utilizou-se a análise de regressão logística para avaliar um possível fator de confusão entre idade, BNP de 96 horas e desfecho.

Capítulo III
Resultados

RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AMOSTRAL

A população deste estudo compõe-se de 40 pacientes. A idade média encontrada foi 69 anos (mediana 71 anos), com predominância do sexo masculino (55%). As características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas deste grupo são mostradas na Tabela 5. Em relação aos fatores de risco, observa-se um percentual de 25% de indivíduos portadores de DM; 67,5% de portadores de HAS; 62,5% de dislipidêmicos; 25% de tabagistas e 35% com relato de DAC prévia. A maior parte da população amostral apresentou índice de massa corporal >25kg/m^2, caracterizando, portanto, os pacientes no grupo de sobrepeso e de obesos.

Tabela 5
Características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas da população amostral

Características	Resultados
Idade (anos)	69,08 ±11,40
Sexo masculino (%)	55
Hipertensão arterial (%)	67,50
Diabetes mellitus (%)	25
Tabagismo (%)	25
Índice de massa corporal(mediana 1° e 3° quartil)	25,05 (23,5 a 28,0)
Infarto prévio (%)	35
TIMI RISK escore (mediana 1° e 3° quartil)	4 (4 a 5)
Inversão de onda T no eletrocardiograma (%)	12,50
Infra ST no eletrocardiograma (%)	55
Alteração segmentar no ecocardiograma (%)	77,50

3.2 ACOMETIMENTO CORONARIANO E EVENTO ISQUÊMICO

A principal artéria relacionada com o evento isquêmico foi a coronária direita (CD), porém 62,5% dos pacientes foram documentados com anatomia trivascular, achado comum no grupo de pacientes com SCASSST[23] (Tabela 6).

Avaliou-se, utilizando o teste de proporção, se a porcentagem de acometimento da CD era diferente da porcentagem de acometimento da coronária circunflexa (CX)

e da descendente anterior (DA). O teste revelou que não há diferença significativa (p=0,8785), demonstrando equilíbrio de acometimento nos três ramos coronarianos.

Tabela 6
Distribuição do acometimento coronariano relacionado ao evento isquêmico

Anatomia coronariana (n=40)	n	%
Coronária direita	10	25
Coronária circunflexa	9	22,50
Coronária descendente anterior	9	22,50
Coronária diagonal esquerda	3	7,50
Coronária marginal esquerda	5	12,50
Tronco de coronária esquerda	2	5
Coronária ventricular posterior	1	2,50
Indeterminado	1	2,50

3.3 TIMI RISK ESCORE

Utilizando-se o *box-plot* foi possível observar que 75% dos pacientes apresentavam um valor de TIMI RISK escore de até 6, confirmando o perfil de risco dos indivíduos do estudo.

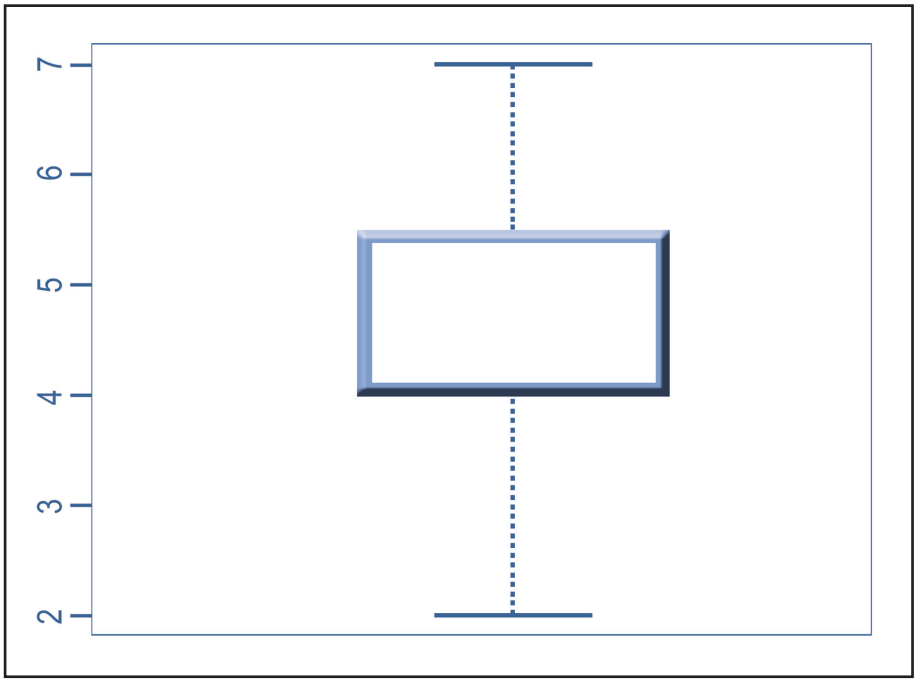


Figura 1
Perfil de risco da população pelo TIMI RISK escore

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE O TIMI RISK ESCORE, ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS E LABORATORIAIS

O aumento da pontuação do TIMI RISK escore está associado à maior possibilidade de alteração no eletrocardiograma (infra de segmento ST e/ou inversão de onda T). Observa-se na Tabela 7 que, para um mesmo número de indivíduos com TIMI RISK escore 3 e 7, a porcentagem de alteração no eletrocardiograma é aproximadamente o dobro.

Em relação ao valor da mediana da troponina I, não há associação com o TIMI RISK escore. A troponina na presente amostra não se mostrou uma variável de distribuição normal.

Tabela 7
Alterações eletrocardiográficas/laboratoriais de acordo com o TIMI RISK escore

TIMI RISK escore	n	Alteração no ECG (%)	Mediana da troponina I (%)
1	0	–	–
2	3	2,44	4,35
3	6	7,32	10,8
4	14	29,27	4,35
5	7	12,20	53,85
6	4	0	1,8
7	6	14,63	13,82

ECG=eletrocardiograma

3.5 TIMI RISK ESCORE VS. BNP

A Tabela 8 evidencia a nítida associação entre o BNP de 96h com o TIMI RISK escore, o mesmo não ocorrendo com o BNP de admissão.

Tabela 8
Valor da mediana do BNP na admissão e em 96h, segundo o TIMI RISK escore

TIMI RISK escore	n	BNP admissão	BNP 96h
1	0	–	–
2	3	47,7	161
3	6	165,5	195
4	14	133,5	248
5	7	135,0	312
6	4	212,0	242
7	6	320,5	545

Para melhor visualização e demonstração da associação entre o TIMI RISK escore e o BNP 96h, elaborou-se um gráfico (Figura 2).

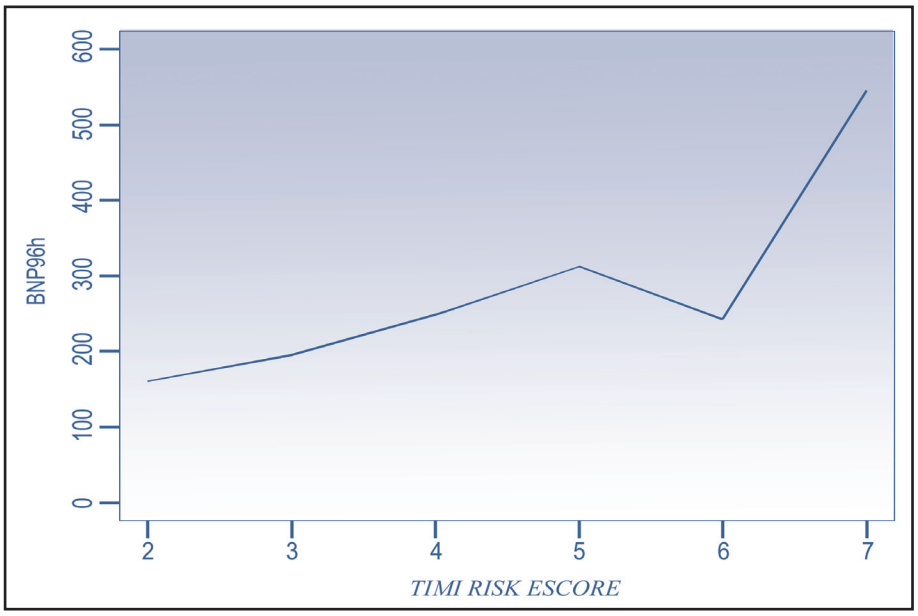


Figura 2
Curva de associação entre o TIMI RISK escore e o BNP 96h

Verifica-se, pela Figura 2, uma queda da mediana do BNP 96h nos pacientes com TIMI RISK escore de 6, que será explanada na discussão.

3.6 ANÁLISE DA EXTENSA ÁREA DO MIOCÁRDIO SOB RISCO ISQUÊMICO

Analisando-se as 40 cinecoronariografias, observou-se que 24 (60%) exames preenchiam critérios de extenso miocárdio sob risco isquêmico, ou seja, lesão de tronco de coronária esquerda e/ou equivalente, enquanto que 16 (40%) exames não apresentavam essa característica.

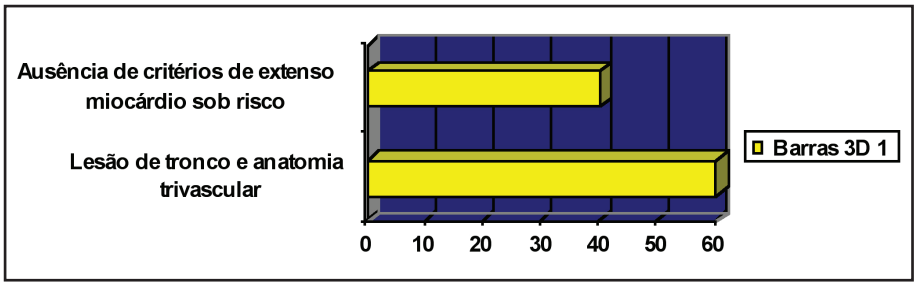


Figura 3
População amostral (%) segundo a presença de miocárdio sob risco isquêmico

3.7 ANÁLISE DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA (ASSOCIAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES NO ECG E NO ECOCARDIOGRAMA)

Observa-se na presença de extenso miocárdio sob risco (Tabela 9), um aumento importante da prevalência de disfunção segmentar no ecocardiograma e também alterações no ECG sugestivas de isquemia do miocárdio.

Tabela 9
Alteração no ECG e no ecocardiograma e sua associação com miocárdio sob risco

Extenso miocárdio sob risco	n	Alteração no ECG (%)	Alteração segmentar no ecocardiograma (%)
Sim	24	39,02	46,34
Não	16	26,83	29,27

3.8 ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DO BNP DE ADMISSÃO E APÓS 96H

Analisando-se os níveis de BNP na admissão e após 96 horas, observa-se um valor mediano de 148pg/ml na admissão e de 267pg/ml para BNP 96h (p=0,04 pelo teste não paramétrico de Wilcoxon) (Figura 4).

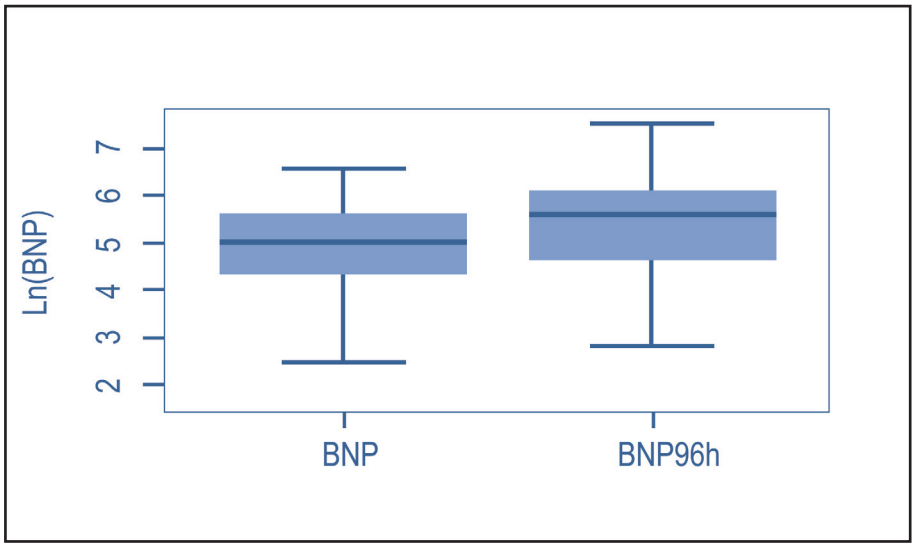


Figura 4
BNP de admissão e BNP 96h na população amostral

3.9 ANÁLISE DO BNP NO GRUPO COM EXTENSA ÁREA DO MIOCÁRDIO SOB RISCO ISQUÊMICO

Fazendo-se uma comparação entre os dois valores do BNP (na admissão e após 96h) e a anatomia coronariana, verifica-se que houve uma diferença significativa (p=0,021 pelo teste não paramétrico de Wilcoxon) entre o BNP de admissão e após 96h no grupo de pacientes com critério de extenso miocárdio sob risco isquêmico.

Por outro lado, no grupo de pacientes sem lesão de tronco de coronária esquerda e/ou seu equivalente não houve diferença significativa entre o BNP de admissão e após 96h (p=0,061), aplicado o mesmo teste (Figura 5).

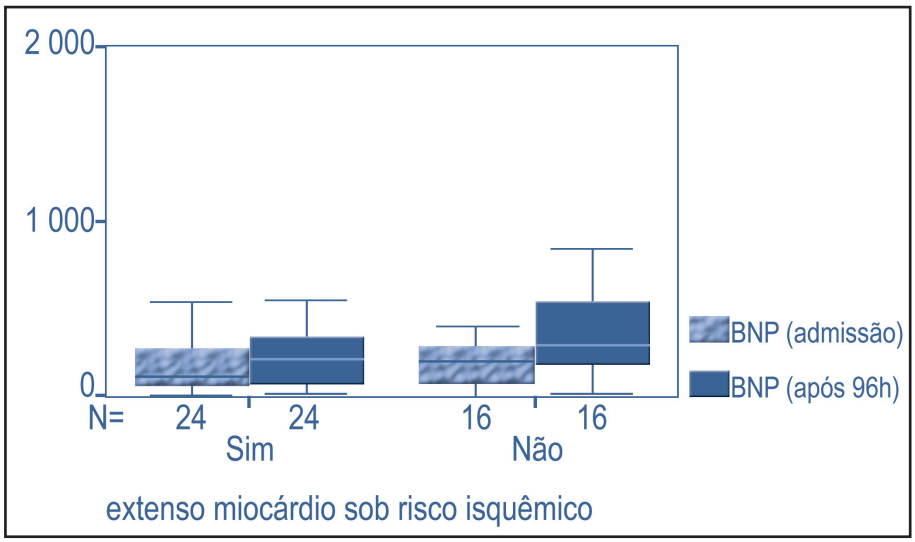


Figura 5
BNP de admissão e BNP 96h nos pacientes com extensa área do miocárdio sob risco isquêmico

3.10 ACOMPANHAMENTO POR 4 ANOS

Comparação entre o grupo de sobreviventes e não sobreviventes

Analisando as características clínicas e eletrocardiográficas do grupo de pacientes mortos e do grupo de sobreviventes, em seguimento de quatro anos, observa-se que apenas a idade mais avançada poderia estar relacionada ao desfecho morte (Tabela 10).

Tabela 10
Características clínicas, eletrocardiográficas e angiográficas no grupo de não sobreviventes e de sobreviventes

Características	Não sobreviventes (n=13)	Sobreviventes (n=27)	p
Idade (anos)	74,9 ± 9,3	66,3 ± 11,4	0,02
Sexo masculino (n %)	6 (27,3)	7 (38,9)	0,44
Tabagismo (n %)	0	10 (100)	0,72
Hipertensão arterial (n %)	9 (33,3)	18 (66,7)	1,00
Diabetes mellitus (n %)	4 (50)	4 (50)	0,40
Infarto prévio (n %)	6 (42,9)	8 (57,1)	0,48
Infra ST (n %)	8 (36,4)	14 (63,6)	0,33
Lesão de tronco (n %)	4 (50)	4 (50)	0,40
Lesão em DA (n %)	8 (34,8)	15 (65,2)	0,13
RVM (n %)	3 (30)	7 (70)	1,00

DA=descendente anterior; RVM=revascularização miocárdica

3.11 ANÁLISE DA ACURÁCIA DO DO BNP 96H

A curva ROC mostrou que o ponto de corte do BNP de 300pg/ml, coletado após 96 horas do evento coronariano, foi o que melhor discriminou os pacientes com maior risco de morte no seguimento de 48 meses. Usando esse ponto de corte, a sensibilidade foi 92,3%, a especificidade 77,8%, o valor preditivo positivo de 66,7% e o valor preditivo negativo de 95,5%. A área sob a curva foi de 0,925, evidenciando uma acurácia excepcional (Figura 6).

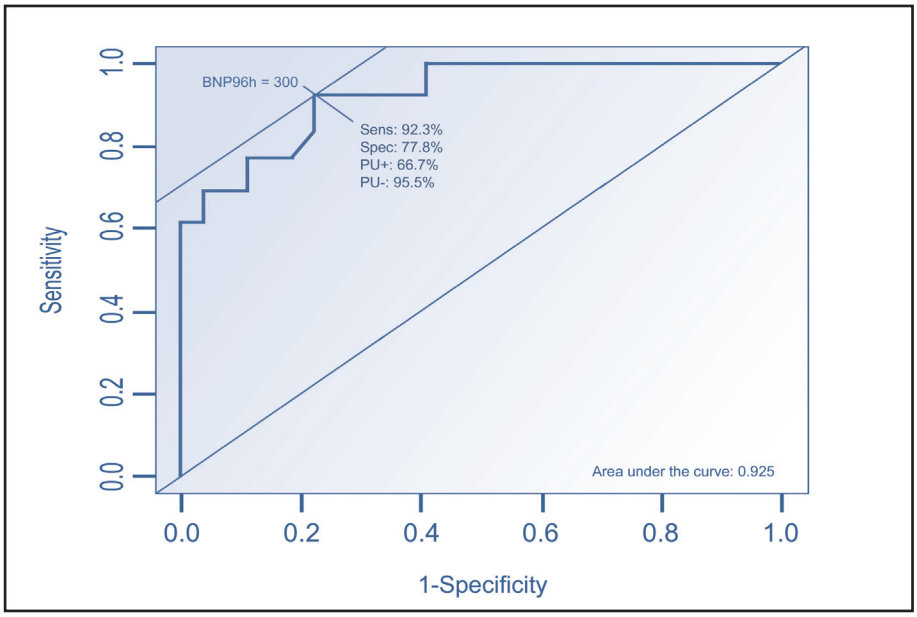


Figura 6
Curva ROC do BNP 96h no seguimento de 48 meses.
Sens=sensibilidade; spec=especificidade; PV+ =valor preditivo positivo;
PV- =valor preditivo negativo; Area under the curve=área sob a curva (acurácia).

Para avaliar possível fator de confusão entre idade, BNP e desfecho realizou-se a regressão logística. Observou-se que para cada 10 anos de aumento na idade, não houve contribuição para o desfecho de morte, enquanto que o BNP 96h é um importante preditor de mortalidade, considerando o ponto de corte de 300pg/ml, com uma razão de risco 15 vezes maior (Tabela 11).

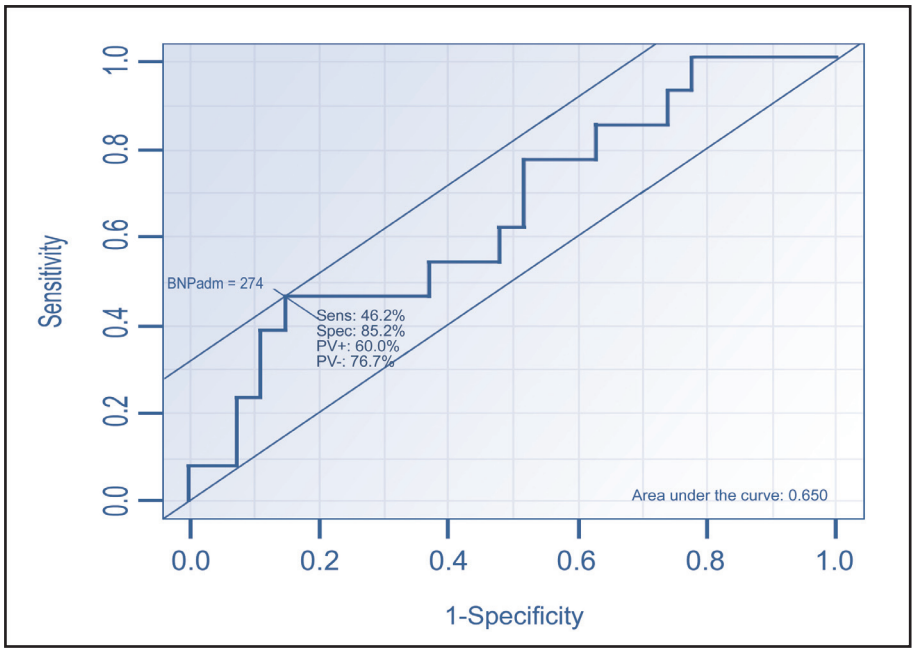
Tabela 11
Regressão logística entre idade, BNP 96h e desfecho

Característica	*odds ratio*	inferior	superior	valor de p
Aumento de 10 anos na idade	1,50	0,58	3,85	0,40
BNP (300pg/ml)	15,19	2,15	103,76	<0,01

3.12 ANÁLISE DA ACURÁCIA DO BNP DE ADMISSÃO

A curva ROC (Figura 7) mostrou que o BNP de admissão, ou seja, nas 24 horas do evento coronariano, não conseguiu discriminar uma significativa acurácia. Analisando o ponto de corte de 274pg/ml, tem-se uma sensibilidade de 46,2%, especificidade de 85,2%, valor preditivo positivo de 60,0% e valor preditivo negativo de 76,7%. A área sob a curva foi de 0,650, não evidenciando boa acurácia.

Figura 7



Curva ROC do BNP de admissão no seguimento de 48 meses.
Sens=sensibilidade; spec=especificidade; PV+ =valor preditivo positivo;
PV- =valor preditivo negativo; Area under the curve=área sob a curva (acurácia)

3.13 ANÁLISE DO RISCO DE MORTE EM 4 ANOS

De acordo com a Figura 8, observa-se um risco relativo de 7,4 (IC 95% 1,4→38,5) no grupo de pacientes com BNP 96h acima de 300pg/ml.

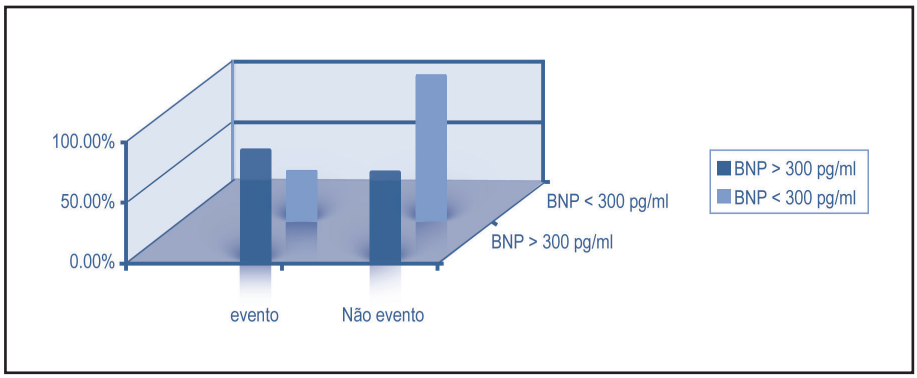


Figura 8
Análise do BNP>300pg/ml vs. evento em 48 meses

Capítulo IV
Discussão

DISCUSSÃO

É fundamental reconhecer que existem diferentes níveis de gravidade entre os pacientes admitidos nas unidades de emergência com SCA. Vários estudos de estratificação e tratamento foram e estão sendo realizados com o objetivo de reduzir a morbimortalidade, permitindo uma abordagem mais invasiva precoce no grupo de pacientes com alto risco de eventos.[1,7,35-39]

O perfil de pacientes com SCA aqui avaliado caracterizou-se pelo seu alto risco, definido através da troponina positiva[5,6] como critério de inclusão, além da utilização do TIMI RISK escore,[9] das alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas e clínicas que reforçam o perfil de risco do grupo estudado.

O objetivo primário deste estudo foi verificar a associação entre o BNP e eventos clínicos em longo prazo, utilizando o BNP 96h para discriminar pacientes com maior risco de morte durante o seguimento de quatro anos.

Os possíveis mecanismos envolvidos na associação de eventos clínicos e elevação do BNP não estão ainda bem definidos. É fácil compreender a elevação do BNP entre pacientes com SCA que cursam com disfunção miocárdica, uma vez que o aumento da pressão de enchimento do VE gera síntese e liberação de BNP,[64-66] porém o aumento do risco de evento na população sem IVE sugere a existência de outros mecanismos. Talvez a disfunção diastólica secundária à isquemia do miocárdio seja um dos fatores responsáveis pelo aumento dos níveis séricos do BNP na SCA.[11,12,81]

No presente estudo observou-se que o BNP coletado após 96h de admissão, utilizando como ponto de corte 300pg/ml, associou-se com importante risco relativo de morte de 7,4 (IC 95% 1,4→38,5), durante seguimento de 48 meses. A área sob a curva ROC foi 0,925, mostrando uma excelente acurácia. Este achado sugere e está de acordo com outros trabalhos da literatura, como os de Weber et al., Bassan et al. e outros,[80-85] que mostram o poder estatístico e a importância dos peptídeos natriuréticos como preditores de morte cardíaca em pacientes com SCA.[80-85]

Observou-se que apenas a variável idade poderia ter associação com o desfecho, porém não há até o momento relação conhecida entre faixa etária com elevação dos níveis séricos de BNP. Além disso, a análise de regressão logística determinou que idade, BNP 96h e desfecho não apresentaram associação. Na tabela 11, considerando o ponto de corte para o BNP 96h de 300pg/ml, este apresentou uma razão de risco 15 vezes maior, a cada aumento em 10 anos na idade.

É importante ressaltar que a análise da acurácia do BNP de admissão não foi capaz de discriminar um ponto de corte que fosse significativo para estimar o risco de eventos durante o seguimento. O valor mais razoável utilizado como ponto de corte para o BNP de admissão no presente estudo foi 274pg/ml, que somente conseguiu uma área sob a curva ROC de 0,650. Isto não foi observado no estudo de Bassan et al.,[82] onde foi utilizado o BNP de admissão para discriminar o ponto de corte como preditor de mortalidade precoce e tardia. Talvez o BNP 96h seja um marcador mais compatível com o mundo real a longo prazo, já que este será resultado final da abordagem terapêutica, seja ela intervencionista ou não. Como no presente estudo todos os indivíduos foram submetidos à intervenção coronariana nas primeiras 24h do evento isquêmico, com 96h estava-se diante de pacientes tratados, melhor dizendo, já com a estratégia terapêutica definida. No estudo de Eggers et al.,[85] também foi observado uma ótima acurácia do NT pró-BNP medido tardiamente no curso da SCA (em seis semanas e após seis meses). Dessa forma, os peptídeos natriuréticos além de serem preditivos de morte quando dosados durante a internação, já que são capazes de indicar área isquêmica, poderiam também incrementar informações prognósticas quando analisados após a definição terapêutica. Talvez um instrumento capaz de permitir a reclassificação de risco do paciente em vários momentos no curso da doença.

No presente estudo, analisou-se a possível associação entre o TIMI RISK escore e o valor do BNP de admissão e de 96h. Observou-se para o BNP 96h nítida relação com o aumento da pontuação do TIMI RISK escore, caracterizando pacientes mais graves, o que não ocorre quando se confronta com o BNP da admissão. Analisando-se o gráfico dessa associação (Figura 2), interpreta-se que

a queda observada nessa curva tenha sido consequência do número reduzido de indivíduos com 6 pontos de TIMI RISK escore. Finalizando, interpreta-se que o BNP 96h atuou como um marcador prognóstico adicional ao TIMI RISK escore, que é uma ferramenta bem definida na estratificação de risco a curto e longo prazo na SCASSST.[9] É importante registrar que não foi encontrado na literatura nenhum trabalho referenciando tal associação. Dois trabalhos recentemente publicados, porém, mostraram valor prognóstico aditivo do NT pró-BNP sobre o TIMI RISK escore.[86,87]

Ainda a respeito da pontuação do TIMI RISK escore, é interessante discutir por que não houve associação com o valor da troponina I. Na amostra estudada, a troponina não se mostrou uma variável de distribuição uniforme, portanto, não teve relação com o TIMI RISK escore.

Acredita-se que a troponina seja um ótimo marcador de necrose miocárdica, com maior importância qualitativa do que quantitativa para o prognóstico de pacientes com SCASSST, ao contrário do BNP que apresenta uma distribuição mais uniforme na presente amostra e em outros estudos prévios.[80-84]

Na literatura, não há uniformidade de critério para quantificar área de isquemia miocárdica em relação ao BNP. Os dois principais estudos - Sadanandan et al.[71] e Ndrepepa et al.[70] - utilizaram, respectivamente, como critério de extensa área do miocárdio sob risco isquêmico, o acometimento da artéria descendente anterior e a anatomia trivascular.

Na casuística estudada, o incremento entre o BNP de admissão e após 96h selecionou os pacientes com maior área de miocárdio sob risco isquêmico. Nota-se que as alterações eletrocardiográficas (infradesnivelamento de ST e/ou inversão de onda T) e ecocardiográficas (disfunção segmentar), compatíveis com isquemia miocárdica, foram mais prevalentes no grupo de pacientes com critério de extensa área do miocárdio sob risco isquêmico. Tais alterações apontam para lesão de tronco de coronária esquerda e/ou seu equivalente como critério de extenso miocárdio sob risco isquêmico, no presente estudo.

Estudos prévios demonstraram que a elevação aguda dos níveis séricos do BNP durante evento isquêmico, sem evidências de disfunção sistólica, podem ter associação com a complexidade e a gravidade da anatomia coronariana. Por exemplo, no trabalho de Sabatine et al.,[12] os autores observaram que durante isquemia miocárdica transitória houve significativo aumento dos níveis séricos de BNP, estando esse aumento associado com a gravidade da doença isquêmica.

No estudo de Sadanandan et al.,[71] a elevação do BNP foi relacionada também com a gravidade da anatomia coronariana. Nesse estudo, o valor de corte do BNP usado foi 80pg/ml, contudo foi considerado apenas o acometimento de DA como padrão de maior gravidade. Esses mesmos autores demonstraram que, nos pacientes com anatomia trivascular, os níveis de BNP foram mais elevados.

No presente estudo observou-se significativo incremento entre o BNP de admissão e após 96h (p=0,021) na população com extensa área de miocárdio sob risco isquêmico, lesão de tronco de coronária esquerda e/ou seu equivalente. Optou-se por não utilizar um ponto de corte, já que havia o BNP de admissão e de 96h, e então se avaliou a importância do incremento nesse período. Os níveis de BNP foram bem maiores do que 80pg/ml na presente amostra, possivelmente porque o critério escolhido para discriminar miocárdio isquêmico, tronco de coronária esquerda e/ou lesões obstrutivas e proximais em DA e CX selecionou uma maior área de miocárdio sob risco.

A associação do BNP 96h com maior extensão de território miocárdico isquêmico poderia explicar a elevação do BNP e prognóstico nos pacientes com SCA na ausência de disfunção miocárdica. Provavelmente as alterações dinâmicas no fluxo sanguíneo coronariano durante o evento isquêmico, produtos das complexas interações entre coagulação, fibrinólise e inflamação provoquem o aumento da tensão miocárdica e a consequente liberação de BNP.

O estudo de Ndrepepa et al.[70] associou elevados níveis de NT pró-BNP com a gravidade da anatomia coronariana, usando como critério para isquemia o número de artérias coronárias com lesões obstrutivas.

Na casuística estudada, é interessante analisar que os níveis de BNP encontrados foram maiores do que os relatados na literatura. Analisando alguns estudos prévios, observa-se que o ponto de corte do BNP é modificado de acordo com o objetivo da pesquisa. Para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, um corte de 200pg/ml tem excelente acurácia.[52-54] O BNP >100pg/ml em pacientes com dor torácica é um forte preditor de IAM.[60] Pacientes com SCASSST, níveis séricos >80pg/ml poderiam apresentar associação com a gravidade e a extensão da isquemia miocárdica.[71]

No presente estudo, um ponto de corte de 300pg/ml para o BNP 96h definiu um grupo de pacientes com SCASSST de maior gravidade, com um risco de morte 7,4 vezes maior durante o período de quatro anos.

Em recente estudo publicado com o objetivo de analisar o prognóstico em pacientes com SCASSST, um ponto de corte do BNP de 101pg/ml discriminou um risco relativo de morte de 13,0 no primeiro mês e 5,3 em um ano.[82] Em outra publicação, foi observada associação do NT pró-BNP com o desfecho morte em um seguimento de seis anos, em indivíduos com SCA e após RVM.[77]

No estudo PEACE, o BNP e o NT pró-BNP também foram estudados na população com DAC estável, em que o quarto quartil do BNP (98→2,660pg/ml) para o sexo masculino e 115→2,427pg/ml para o sexo feminino foi associado a risco relativo de morte cardíaca durante o seguimento de 4,8 anos.[78]

Quanto à aplicação clínica, a literatura está bem consistente quanto ao benefício da estratégia invasiva precoce com vistas à revascularização coronariana, utilizando terapia antiplaquetária plena com inibidores de glicoproteína IIB/IIIA e associação de aspirina + clopidogrel,[35-38] além do uso cada vez maior de *stents* recobertos com paclitaxel e e rapamicina (*Taxus e Cypher*),[88-90] permitindo a intervenção percutânea em lesões coronarianas de maior complexidade.

Infelizmente a otimização na terapia isquêmica determinou exponencial aumento de custo, tanto no setor privado quanto na rede pública. Seria de fundamental importância a racionalização desse arsenal terapêutico para os grupos de maior risco, que seria a população com maior benefício.

O BNP poderia ser uma ferramenta útil, de simples aferição e complementar na estratificação de risco dos pacientes com SCA, principalmente em locais que não dispõem com facilidade de laboratório de hemodinâmica, permitindo reconhecer grupos com maior risco de eventos adversos tardios.

Este estudo sugere que o BNP após 96h de evento isquêmico está associado a maior risco de morte durante o seguimento de quatro anos em pacientes com SCASSST. Tal fato impõe um acompanhamento clínico mais rigoroso no ajuste dos fatores de risco cardiovascular. No entanto, a literatura ainda carece de dados que justifiquem o emprego de estratégia terapêutica tendo por base somente a elevação dos níveis de BNP em pacientes com SCA.

O BNP ainda deverá ser interpretado em conjunto com a apresentação clínica e hemodinâmica, as alterações do ECG, a elevação dos marcadores de necrose miocárdica (CK massa e troponina), a presença de alteração segmentar no ecocardiograma transtorácico e com o perfil inflamatório através da dosagem da PCRt.

4.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta algumas limitações, a saber:

O número pequeno da amostra poderia ser responsável por viés de seleção; o critério adotado como extensão de miocárdio sob risco, lesão de tronco de coronária esquerda e/ou seu equivalente utilizou como parâmetro de isquemia o grau de obstrução da artéria e não a avaliação funcional. Porém, devido à gravidade clínica do grupo estudado, a análise não invasiva através de cintilografia do miocárdio ou ressonância magnética nuclear cardíaca poderiam ser deletérias aos pacientes.

Como o estudo foi desenvolvido em instituição privada, em tradicional bairro da cidade do Rio de Janeiro, com pacientes de alto nível socioeconômico e cultural, acredita-se que a vida real e o risco ainda tenham sido subestimados. Está-se diante da realidade de uma minoria da população em país ainda subdesenvolvido.

Conclusões

5 CONCLUSÕES

1. Em pacientes com SCASSST o BNP coletado após 96 horas do início de evento isquêmico acima de 300pg/ml está associado a um risco de morte em quatro anos de 7,4 vezes.

2. Neste estudo o maior incremento entre o BNP de admissão e após 96 horas está associado à maior gravidade coronariana e extensão do miocárdio sob risco isquêmico em pacientes com SCASSST. Esta associação poderia explicar a relação entre BNP 96h vs. evento na SCASSST.

3. O BNP 96h é uma ferramenta útil para o cardiologista clínico na estratificação de risco de pacientes com SCASSST, havendo importante associação com o TIMI RISK escore.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Avilés FF, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28:1598-1660.

2. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. Circulation. 1998;98:2219-2222.

3. Wang K, Asinger RW, Marriot HJ. ST segment elevation in conditions others than acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;349:2128-2135.

4. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. Moving toward a multimarkers strategy. Circulation. 2003;108:250-258.

5. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, et al. Elevation in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy: treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy thrombolysis in myocardial infarction. Circulation. 2002;106:202-207.

6. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. JAMA. 2001;286:2405-2412.

7. Kastrat A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Berg JT, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA. 2006;295:1531-1538.

8. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assys. N Engl J Med. 2009;361:858-867.

9. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCable CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000;284:835-842.

10. Filippi CR, Seliger SL. Biomarkers for prognostication after acute coronary syndromes. New times and statistics. J Am Coll Cardiol. [Editorial]. 2009;54:365-367.

11. Morrow DA, Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, Dibattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS – TIMI 18. J Am Coll Cardiol. 2003;41(8):1264-1272.

12. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulation natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1988-1995.

13. Leibowitz JO. The history of coronary artery disease. Berkeley: University of California Press; 1970.

14. Fuster VR, Topol EJ. Atherosclerois and coronary artery disease. v.1. Cleveland: Lippincott-Raven; 1996.

15. Spooner PM, Zipes DP. Sudden death predictors: an inflammatory association. Circulation. 2002;105:2574-2576.

16. Abrams J. Chronic stable angina. N Engl J Med. 2005;352:2524-2533.

17. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation. 1998;98:839-844.

18. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365-372.

19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135-1143.

20. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Elis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture and acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106:760-762.

21. Thygesen K, Alpert JS, Rydén L, Garson A. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology. Committee for the redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2000;36:959-969.

22. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Non-Q wave myocardial infarction: recent changes in occurrence and prognosis a community wide perspective. Am Heart J. 1987;113:273-279.

23. Klein LW, Helfant RH. The Q-wave myocardial infarction: differences and similarities. Prog Cardiovasc Dis. 1986;29:205-220.

24. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. N Engl J Med**.** [Editorial]. 2009;361:913.

25. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med**.** [Editorial]**.** 2002;346:2079.

26. Olenchock BA, Wiviott SD, Murphy SA, Cannon CP, Rifai N, Braunwald E, et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in a large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16. J Thromb Thrombolysis. 2008;26:79-84.

27. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. Eur Heart J. 2008;29:1079-1081.

28. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. J Am Coll Cardiol. 2009;54(8):669-677.

29. Leroyer AS, Ratou PE, Silvestre JS, Castier Y, Leseche G, Devue C, et al. CD40 Ligand +microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis: a potential mechanism for intraplaque neovascularization. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1302-1311.

30. Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. v 2. Philadelphia: W.B.Saunders; 2008.

31. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de saúde, morbidade e epidemiológicas. [acesso em set. 2009]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

32. Schram JMA. Perfil epidemiológico segundo os resultados do estudo de carga de doença do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.

33. Soares GP, Brum JD, Oliveira GMM, Klein CH, Silva NAS. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, cerebrovasculares e causas mal definidas nas regiões do Estado do Rio de Janeiro, 1980-2007. Rev SOCERJ. 2009;22(3):142-150.

34. Oliveira GMM, Klein CH, Silva NAS. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e causas mal definidas nas regiões de saúde do Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2000. Rev SOCERJ. 2005;18(1):13-22.

35. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). N Engl J Med. 2001;345:494-502.

36. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction (ADMIRAL). N Engl J Med. 2001;344:1895-1903.

37. Topol E, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events wiht percutaneous coronary revascularization (TARGET). N Engl J Med. 2001;344:1888-1894.

38. Bonaca MP, Steg PG, Feldman LJ, Canales JF, Fergunson JJ, Wallentin L, et al. Antithrombotics in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2009;54(11):969-984.

39. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban (TACTICS). N Engl J Med. 2001;344:1879-1887.

40. Leeder S, Greenberg H. A race against time. The challenge of cardiovascular disease in developing economies. New York: Columbia University; 2004.

41. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J. National cholesterol education program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). Circulation. 2002;106: 3143-3421.

42. Bold AJ, Borenstein HB, Veres AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci. 1981;28:89-94.

43. Lewin ER, Gardner DG. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 2002;339:321-327.

44. Wiviott SD, Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. Clin Chem. 2004;346:119-128.

45. Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. Heart Fail Clin. 2009;5(4):471-487.

46. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta analysis. Thorax. 2009;64(10):869-875.

47. Weber MW, Rau M, Maikowski C, Keil E, Mitrovic V, Maksimovic R, et al. N-terminal pro-BNP as a biochemical marker for assessing severity of aortic stenosis. Am Coll Cardiol. 2003;41:508-509.

48. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1099-1106.

49. Palmer SC, Richards AM. Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP)? J Am Coll Cardiol. 2009;53:891-892.

50. Mueller C, Scholer A, Kilian KL, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B- type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med. 2004;350:647-654.

51. van der Burg de Graauw N, Cobbaert CM, Middeelhoff CJ, Bantje TA, Van Guldener C. The additive value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing at the emergency department in patients with acute dyspnea. Eur J Intern Med. 2009;20(3):301-306.

52. Villacorta H, Duarte A, Neilson NM, Carrano A, Mesquita ET, Hans JF, et al. Valor do peptídeo natriurético do tipo B no diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes atendidos com dispneia na unidade de emergência. Arq Bras Cardiol. 2002;79:564-568.

53. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of the B- type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of the heart failure. N Engl J Med. 2002;347:161-167.

54. Cheng V. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol. 2001;37:386-391.

55. Dhaliwal AS, Deswal A, Pritchett A, Aguilar D, Kar B, Souchek J, Bozkurt B. Reduction in BNP levels with treatment of descompensated heart failure and future clinical events. J Card Fail. 2009;15(4):293-299.

56. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. for Time-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the trial of intensified vs standart medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA. 2009;301(4):383-392.

57. Piña IL, O'Connor C. BNP-guided therapy for heart failure. JAMA. 2009;301(4):432-434.

58. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1993;88:82-91.

59. Dabar D. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1996;78:284-287.

60. Bassan R, Putsch A, Maisel A, Rangel BT, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. Eur Heart J. 2005;26:234-240.

61. Arakawa N, Nakamura M. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. Cardiology. 1994;85:334-340.

62. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, et al. Plasma level of B-Type Peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: A long term follow-up analysis. Circulation. 2004;110:1387-1391.

63. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. Circulation. 2003;108:275-281.

64. Richard AM, Nicholls G, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma n-terminal brain natriuretic peptide and adrenomedullin. New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. Circulation. 1998;97:1921-1929.

65. Talwar S. Profile of plasma N-terminal pro BNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. Eur Heart J. 2000;21:1514-1521.

66. Vergés B, Zeller M, Desgrés J, Dental G, Laurent Y, Janin-Manificat L, et al. High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is with an increased risk of in hospital mortality and cardiogenic shock. Eur Heart J. 2005;26:1734-1741.

67. van Der Zee PM, Verberne HJ, Van Spijker RC, Van Straalen JP, Fischer JC, Sturk A, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels after symptom-limited exercise to baseline and ischemia levels. Am J Cardiol. 2009;103(5):604-610.

68. Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. Eur Heart J. 2004;25:1486-1493.

69. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, NG LL, Baxter GF. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin I are raised in unstable angina. Heart. 2000;84(4):421-424.

70. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Beckerath NV, Vogt W, Schomig A, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2005;95:553-557.

71. Sadanandan S, Cannon CP, Checuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non ST segment myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004;44:564-568.

72. Scotti AV, Rangel BT, Albuquerque CD, Albanesi Fº FM. Associação na síndrome coronariana aguda entre os níveis circulantes de BNP vs a extensão de miocárdio isquêmico em uma Unidade de dor torácica de um hospital terciário. Anais do LX Congresso Brasileiro de Cardiologia; set. 2005; Porto Alegre (RS). Tema livre oral (ID 3888).

73. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2009;11(10):958-966.

74. Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes. Ready for clinical application? Circulation. 2002;106:2868-2870.

75. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2002;105:1760-1763.

76. Jarai R, Iordanova N, Jarai R, Raffetseder A, Woloszcuk W, Gyongyosi M, et al. Risk assessment in patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction and normal N-terminal pro-BNP natriuretic peptide levels by N-terminal pro-atrial natriuretic peptide. Eur Heart J. 2004;26:250-256.

77. Mayer Jr O, Simon J, Pláskova M, Cifkova R, Trefil L. N-terminal pro B-type natriuretic peptide as prognostic marker for mortality in coronary patients without clinically manifest heart failure. Eur J Epidemiol. 2009;24(7):363-368.

78. Omland T, Sabatine MS, Jabloski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease. The Peace trial. J Am Coll Cardiol. 2007;50:205-214.

79. Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, Sugamura K, Ohba K, Matsuzawa Y, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2009;54:601-608.

80. Weber M, Bazzino O, Estrada JLN, Fuselli JJ, Botto F, Arenaza DP, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1188-1195.

81. Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345:1014-1021.

82. Bassan R, Tura BR, Maisel AS. B-type natriuretic: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the Emergency Department. Coron Artery Dis. 2009;20:143-149.

83. Morrow DA, Omland T, Lemos JA, Antman LM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2002;89:463-465.

84. Omland T, Person A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro- B-type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. Circulation. 2002;106:2913-2918.

85. Eggers KM, Lagerqvist B, Venger P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2009;54:357-364.

86. Eren NH, Ertas F, Yuksek U, Cakir C, Nazli C, Kseoglu M, et al. Additive prognostic value of NT proBNP over TIMI risk score in intermediate risk patients with acute coronary syndrome. Turk Kardyol Dern Ars. 2009;37(1):1-8.

87. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro B type natriuretic is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. Heart. 2008;94(1):40-43.

88. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Lezo JS, Kaiser C, et al. A meta-analyse of 16 randomized trials of sirolimus eluting stents versus paclitaxel eluting stents in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1373-1380.

89. Moliterno DJ. Healing Achiles-sirolimus versus paclitaxel. N Engl J Med. 2005;353:724-727.

90. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus eluting stents versus paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med. 2005;353:653-662.

Anexos

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

COPA D'OR
HOSPITAL

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2009

Ilmo Sr.
Pesquisador Alexandre Vaz Scotti
Departamento: Medicina
Instituição: Hospital Copa D'Or
Nº do registro no CEP: 048/03 HCD

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HOSPITAL COPA D'OR

Ref.: Avaliação de alteração de titulo de protocolo de pesquisa já aprovado pelo CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Copa D'Or analisou a solicitação de alteração do titulo do projeto de pesquisa inicialmente intitulado: **"IMPACTO PROGNÓSTICO DA ATIVAÇÃO NEUROHORMONAL E DO PERFIL INFLAMATÓRIO NOS PACIENTES COM SINDROME CORONARIANA AGUDA SEM SUPRA DO SEGMENTO ST" aprovado em 26/08/2003**, pelo título: **"VALOR PROGNÓSTICO DO PEPTIDIO NATRIURÉTICO TIPO B NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA SEM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST DE ALTO RISCO"**.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Copa D'Or, de acordo com suas atribuições **ANALISOU e APROVOU** a alteração proposta pelo investigador, uma vez que não altera as características iniciais do estudo e não traz implicações éticas aos sujeitos de pesquisa.

Atenciosamente,

Dr. Felipe Saddy
CRM 52 [illegible]

Dr. Felipe Saddy
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Copa D'Or - RJ

Comitê de Ética em Pesquisa - Hospital Copa D'Or

Rua Figueiredo Magalhães, 875 - Copacabana - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - CEP 22031-010 - Tel.: (21) 2545-3600 - Fax: (21) 2548-6610 - www.hcd.com.br - hcd@hospitais.com.br

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I) Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Nome do paciente:
Nome do representante legal:
Documento de identidade n° Sexo: M ( ) F ( )
Data de nascimento:
Endereço:
Bairro: Cidade:
CEP: Telefone:

I) Dados sobre a pesquisa científica

Título do protocolo de pesquisa: "**Valor prognóstico do peptídeo natriurético do tipo B na síndrome coronariana aguda de alto risco**"

Pesquisador: Dr. Alexandre Vaz Scotti
Função: Médico cardiologista da Unidade Cardiointensiva do Hospital Copa D'Or e Mestrando da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)
Inscrição no Conselho Regional n° 5265740-9

II) Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou representante legal sobre a pesquisa:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

O Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo observacional que visa a avaliar o valor de uma proteina sintetizada pelo músculo cardíaco, o peptídeo natriurético do tipo B (BNP), em pacientes admitidos na Unidade de Dor Torácica do Hospital Copa D'Or, com o diagnóstico de síndrome coronariana aguda. O seu tratamento será de responsabilidade do seu médico assistente e da equipe clínica do hospital. A pesquisa não irá interferir nas decisões terapêuticas durante a sua internação hospitalar ou após a sua alta hospitalar.

2. Procedimentos que serão realizados

Cabe ressaltar que os procedimentos aos quais o(a) Sr(a) será submetido, não são experimentais, já sendo consagrados no meio médico e acadêmico.
O Sr(a) após a sua alta hospitalar, a intervalos regulares de seis meses, receberá ligações telefônicas do investigador principal (Dr. Alexandre Vaz Scotti). O Sr(a) será submetido a um questionário que avaliará o uso de medicamentos, novas internações durante o período e quaisquer intercorrências no período.
Em caso de mudança de telefone, favor comunicar. A seu critério, as informações também poderão ser fornecidas pelo seu médico assistente. Em caso de emergência médica entre em contato com o seu médico assistente e/ou procure uma Unidade de emergência.
A principal finalidade destas informações será comparar os níveis séricos do BNP, medido na sua internação durante as habituais coletas de sangue, com eventuais eventos adversos durante o período de 48 meses.

3. Desconfortos e riscos esperados

O fato de seu nome ter sido incluído para o seguimento desta pesquisa não aumenta o seu risco, cuja explicação já foi devidamente detalhada no Termo de Consentimento da Instituição. A coronariografia que será necessária, já é um procedimento consagrado na literatura para os pacientes admitidos com a sua doença, ou seja, com quadro de síndrome coronariana aguda sem supra do segmento ST, apresentando elevação dos

marcadores de necrose do miocárdio.
As principais complicações deste procedimento são: reação alérgica à realização do contraste iodado e risco de insuficiência renal.

4. Benefícios esperados
Sua colaboração é muito importante, pois os resultados deste estudo poderão ajudar outros pacientes no futuro.

5. Liberação de prontuário médico e sigilo
O pesquisador responsável pela condução da pesquisa irá revisar o seu prontuário médico. Toda a informação gerada nesta avaliação será confidencial, mantendo os dados estritamente anônimos. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade nunca será divulgada.

6. Desistência
Caso o Sr(a) decida em qualquer momento a não participar do estudo ou o investigador não considerá-lo(a) em condições, por não preencher os requisitos determinados pelo protocolo, o contato não será realizado e não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento.

7. No caso de dúvidas
Para o Sr(a) obter esclarecimento sobre este estudo em qualquer momento do acompanhamento deverá entrar em contato com o Dr. Alexandre Vaz Scotti, através dos telefones: 21-9769-4714 ou 21-2545-3600 (Ramal pesquisa clínica).

8. Consentimento pós-esclarecimentos
Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

_____
Assinatura do paciente (letra de forma)

_____
Assinatura do pesquisador

Rio de Janeiro, _____ de _____ 200___

OBS: O preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi feito de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10/10/1996.

ANEXO C

FICHA DE COLETA DE DADOS BNP-UDT

Nº

Ficha de Coleta de Dados BNP-UDT

Identificação:
Telefone:
Data do nascimento
Sexo : ( ) Feminino ( ) Masculino
Cor : ( ) Branca ( ) Não branca
Sinais vitais : PA: _____x_____ mmHg
FC: _____ bpm

Fatores de risco

- ❑ Tabagismo
- ❑ DPOC
- ❑ IRC (clcr estimado <50ml/min)
- ❑ HAS
- ❑ Dislipidemia
- ❑ DM
- ❑ Obesidade
- ❑ História Familiar
- ❑ Infarto prévio
- ❑ RVM prévia
- ❑ PTCA prévia

ECG

- ❑ Normal
- ❑ Infra de ST
- ❑ Supra de ST
- ❑ Inversão de onda T

Ecocardiograma

- ❑ Alterações segmentares:
- ❑ Disfunção sistólica:
- ❑ Fração de ejeção por Simpson:
- ❑ Diâmetro diastólico final:
- ❑ Diâmetro sistólico final:

Laboratório

PCRt :
Troponina:
Leucócitos:
Plaquetas:
HTC admissão/após 96h:

UNIDADE CARDIOINTENSIVA

Medicações

- ❑ AAS
- ❑ Clopidogrel
- ❑ Inibidor de glicoproteína II b / III a ⇔
  ( ) Agrastat ( ) Reopro
- ❑ B- bloqueador : _____ dose :_____
- ❑ Inibidor da ECA : _____ dose : _____
- ❑ Estatina : _____dose : _____

Laudo angiográfico

TCE:

- ❑ _____%

DA:

- ❑ proximal : _____ %
- ❑ medial : _____%
- ❑ distal : _____%

Dg:

- ❑ proximal : _____ %
- ❑ medial : _____%
- ❑ distal : _____%

Cx:

- ❑ proximal : _____ %
- ❑ medial : _____%
- ❑ distal : _____%

Mg:

- ❑ proximal : _____ %
- ❑ medial : _____%
- ❑ distal : _____%

CD:

- ❑ proximal : _____ %
- ❑ medial : _____%
- ❑ distal : _____%
- ❑ VP: _____%
- ❑ DP: _____%

Opção terapêutica

- ❑ PTCA convencional
  _____
- ❑ PTCA com *stent* convencional
  _____
- ❑ PTCA com *stent* Cypher
  _____
- ❑ PTCA com *stent* Taxus

- ❑ PTCA com *stent* Endevour _____
- ❑ Glicoproteína II b / IIIa
- ❑ CBGA

Resultado angiográfico

- Fluxo TIMI: ( ) I ( ) II ( ) III
- Intercorrências:
  ( ) dissecção ( ) *slow reflow* ( ) *no reflow*

Laboratório de admissão

- BNP:
- PCRt:
- Troponina:
-

Laboratório após 24h da admissão

- PCRt:
- Troponina:

Laboratório após 96h da admissão

- BNP:
- PCRt:
- Troponina:

Intercorrências na internação

- ❑ Parada cardiorrespiratória (FV / TV)
- ❑ Isquemia recorrente
- ❑ Insuficiência cardíaca
- ❑ Sepse

Intercorrências no seguimento:

Morte: Data:___/___/____
Readmissão por síndrome coronariana aguda: Data:___/___/____
Reintervenção coronariana : Data:___/___/_____
( ) PTCA ( ) CBGA

Medicações:

_____
_____
_____